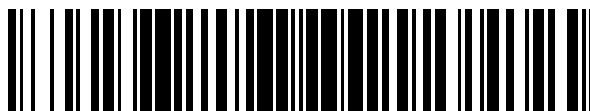


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 996**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2014 PCT/EP2014/077877**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091426**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2014 E 14824414 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 3083586**

54 Título: **Nuevas indazolcarboxamidas, procedimiento para su preparación, preparaciones farmacéuticas que contienen las mismas, así como su uso para la preparación de medicamentos**

30 Prioridad:

**19.12.2013 EP 13198463**  
**16.10.2014 EP 14189216**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.08.2018**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**(100.0%)**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BOTHE, ULRICH;**  
**SIEBENEICHER, HOLGER;**  
**SCHMIDT, NICOLE;**  
**ROTGERI, ANDREA;**  
**BÖMER, ULF;**  
**RING, SVEN;**  
**IRLBACHER, HORST;**  
**GÜNTHER, JUDITH;**  
**STEUBER, HOLGER;**  
**LANGE, MARTIN y**  
**SCHÄFER, MARTINA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 677 996 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

Nuevas indazolcarboxamidas, procedimiento para su preparación, preparaciones farmacéuticas que contienen las mismas, así como su uso para la preparación de medicamentos

- 5 La presente solicitud se refiere a nuevas indazolcarboxamidas, procedimientos para su preparación, a indazolcarboxamidas para su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades proliferativas, de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias tales como por ejemplo artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ingles *chronic obstructive pulmonary disease*, abreviatura: EPOC), esclerosis múltiple, endometriosis y dolor inducido por inflamación o crónicos así como de linfomas.
- 10 IRAK4 desempeña un papel clave en la activación del sistema inmunitario, en particular en la inmunidad innata. La inmunidad innata se basa en que los microorganismos tales como bacterias y virus presentan determinadas características inherentes, por las cuales son reconocidos por el sistema inmunitario y activan el mismo. Se reconocen determinados patrones asociados a patógeno (*pathogen associated molecular pattern*, PAMP). PAMP son reconocidos por los "receptores de reconocimiento de patrón" (PRR), a los que pertenecen también receptores
- 15 tipo Toll (TLR) (Janeway und Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002). Del ser humano se conocen diez TLR distintos. TLR1 y TLR6 son coreceptores para TLR2. TLR2 reconoce entre otras lipoproteínas y lipopéptidos. TLR3 reconoce ARN bicatenario. TLR4 reconoce entre otros LPS (lipopolisacáricos) de bacterias de gram negativas y ácidos lipoteicónico de gram positivas. TLR5 reconoce flagelina. Los motivos CpG en ADN bacteriano son reconocidos por TLR9 (Miggin, O'Neill, J. Leukoc. Biol., 2006). Moléculas adicionales pueden modificar
- 20 adicionalmente las capacidades de reconocimiento de los TLR (Akashi-Takamura and Miyake, Current Opinion in Immunology, 2008). Además del reconocimiento de PAMP se pueden reconocer también los denominados DAMP (patrones moleculares asociados a daño) por los TLR. En este caso se trata de moléculas del propio cuerpo, que proceden de células, que se producen como consecuencia de un traumatismo, una isquemia o de otros procesos con destrucción de tejidos en ausencia de una infección manifiesta. Los DAMP pueden ser constituyentes de
- 25 citoplasma al igual que del núcleo celular. Se secretan, tal como por ejemplo HMGB1 (proteína de caja de grupo de alta movilidad 1), que se reconoce por TLR2 y TLR4. Otros DAMP se liberan de nuevo o se acumulan por ejemplo en la membrana plasmática externa, por ejemplo HSP90 (proteína de choque térmico 90), donde se reconocen por TLR2 y TLR4. Otros a su vez se producen como productos de degradación final durante la muerte celular (Krysko, Garg, y col., Nat Rev Cancer, 2012). Además de los TLR también otros componentes tales como por ejemplo
- 30 citocinas desempeñan un papel importante en la inmunidad innata. En este caso cabe mencionar en particular la familia de interleucina (IL)-1 con las interleucinas IL-1, IL-18 e IL-33. Se producen y liberan por distintas células inmunitarias en presencia de infecciones o de estrés celular y tisular. Entonces, por la unión al respectivo receptor se produce la respuesta inmunitaria (Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009).
- 35 Los TLR (a excepción de TLR3) al igual que los receptores de la familia de IL-1 (IL-1R (receptor), IL-18R e IL-33R) presentan la misma cascada de señalización, que se activa por la unión del respectivo ligando a su receptor. En este caso, la unión de ligando a receptor conduce al reclutamiento de la molécula adaptadora MyD88 [gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide (88)] al receptor por una interacción de dominios TIR/TIR, que es parte de los receptores al igual que de MyD88. Aparte del denominado dominio TIR, MyD88 posee un "dominio de muerte" (DD)
- 40 N-terminal, que interacciona con el dominio DD de la cinasa 4 asociada a receptor de interleucina 1 (IRAK4). IRAK4 pertenece a una familia de serina/treonina cinasa, a la que pertenecen también las cinasas de estructura similar IRAK1, IRAK2 e IRAK-M (Cao et al., Science, 1996; Muzio et al., Science, 1997; Wesche, Gao, y col., Journal of Biological Chemistry, 1999; Li, Strelow, y col., PNAS, 2002). A excepción de IRAK-M, que se expresa solo en monocitos y macrófagos, IRAK4, IRAK1 y IRAK2 se expresa de forma ubicua (Flannery y Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010). Como consecuencia del proceso de activación se forma a partir de varias moléculas de MyD88 e IRAK4 un multicomplejo que se denomina "midosoma" (Precious y col., J. Biol. Chem., 2009). Este "midosoma" interacciona ahora con IRAK1 o IRAK2 a través de interacciones DD-DD y forma en este caso un mayor complejo (Lin, Lo, y col., Nature, 2010). La producción de este complejo desencadena ahora la autofosforilación de IRAK4, lo que después conduce la fosforilación de IRAK1 o IRAK2. Como consecuencia de la activación de IRAK1 o IRAK2 tiene lugar una autofosforilación de estas cinasas (Kollewe, Mackensen, y col., Journal of Biological Chemistry, 2004). La IRAK1 o IRAK2 activada interacciona con TRAF6 (factor asociado a receptor de factor de necrosis tumoral 6), que con el complejo de ubiquitina-enzima (E2) hace de ligasa de proteína ubiquitina, produciéndose una ubiquitinación vinculada a K62 de TRAF6. A su vez, este proceso conduce con otras proteínas a una formación adicional de complejo. Este complejo induce la activación de TAK1 (Xia, Sun, y col., Nature, 2009). La TAK1 activada mediante la activación de la vía de señalización de NF (factor nuclear)-kB y de la vía de señalización de MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno) (Wang, Deng, y col., Nature, 2001). En la vía de señalización mencionada en primer lugar, TAK1 conduce a la activación del complejo IKK, por lo que la proteína IκB inhibidora se fosforila y se degrada por el proteasoma. NF-kB, que se bloqueó previamente por IκB, migra ahora del citoplasma al núcleo celular, donde se une a un motivo de ADN específico, el motivo kB, y conduce a la transcripción de diferentes genes (Gasparini y Feldmann, Curr Pharm Des, 2012).
- 55 En la vía de señalización de MAPK, TAK1 fosforila distintos miembros de la familia de MAPK tales como MKK3, -4, -6 y -7 (Wang, Deng, y col., Nature, 2001). La activación de estas cinasas conduce a una activación de p38 y JNK (c-Jun cinasa N-terminal) (Ono y Han, Cellular Signalling, 2000; Davis, Cell, 2000). La activación de la vía de señalización de NF-kB al igual que la vía de señalización de MAPK conduce a diferentes procesos, que están
- 60

asociados a distintos procesos inmunitarios. Así se produce una mayor expresión de diferentes moléculas señal inflamatorias y enzimas, tales como por ejemplo citocinas, quimiocinas y COX-2, y a una mayor estabilidad de ARNm de determinados genes (Holtmann, Enninga, y col., *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny, y col., *The Journal of Immunology*, 2004). Además, estos procesos pueden ir acompañados de la proliferación y la diferenciación de determinados tipos celulares (Wan, Chi, y col., *Nat Immunol*, 2006; McGettrick y J. O'Neill, *British Journal of Haematology*, 2007).

La importancia central de IRAK4 en procesos inmunológicos mediados por TLR (a excepción de TLR3) y la familia de receptor de IL-1 se muestra en la delección de IRAK4. Las células, que se aislaron de pacientes en los que se ha comprobado una no presencia de IRAK4, no muestran actividad alguna después de la estimulación de distintos TLR (a excepción de TLR3) y la familia de IL-1 $\beta$  (Davidson, Currie, y col., *The Journal of Immunology*, 2006; Ku, von Bernuth, y col., *JEM*, 2007). Además, los ratones con una delección de IRAK4 no desarrollan ninguna respuesta a una estimulación de IL-1 $\beta$  y diferentes estimulaciones de TLR con excepción de TLR3 (Suzuki, Suzuki, y col., *Nature*, 2002). En este caso desempeña un papel clave en particular la actividad cinasa de IRAK4 (Kim, Staschke, y col., *JEM*, 2007). A diferencia de esto, la delección de IRAK1 o IRAK2 solo conduce a una pérdida de actividad de la vía de señalización después de la estimulación (Thomas, Allen, y col., *The Journal of Immunology*, 1999; Swantek, Tsen, y col., *The Journal of Immunology*, 2000; Kawagoe, Sato, y col., *Nat Immunol*, 2008). Los ratones que presentan una delección de IRAK2 e IRAK1 muestran a su vez un fenotipo comparable a los animales con una delección de IRAK4 (Kawagoe, Sato, y col., *Nat Immunol*, 2008). El papel central de IRAK4 en la patología de diferentes enfermedades inflamatorias, que están asociadas a la vía de señalización descrita, se ha podido mostrar ya por la comparación directa de ratones de tipo natural (WT) con animales modificados genéticamente con una forma inactiva de cinasa de IRAK4 (IRAK4 KDKI). Los animales IRAK4 KDKI muestran un cuadro clínico mejorado en el modelo animal para esclerosis múltiple, aterosclerosis, infarto de corazón y Alzheimer (Rekhter, Staschke, y col., *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2008; Maekawa, Mizue, y col., *Circulation*, 2009; Staschke, Dong, y col., *The Journal of Immunology*, 2009; Kim, Febbraio, y col., *The Journal of Immunology*, 2011; Cameron, Tse, y col., *The Journal of Neuroscience*, 2012). Además se muestra que la delección de IRAK4 en el modelo animal protege frente a una miocarditis de inducción vírica, como consecuencia de una reacción antivírica mejorada con una inflamación sistémica al mismo tiempo reducida (Valeperti, Nishii, y col., *Circulation*, 2013).

Debido al papel central de IRAK4 en la cascada de señalización mediada por MyD88 de TLR (a excepción de TLR3) y la familia del receptor de IL-1 se puede aprovechar la inhibición de IRAK4 para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores mencionados. Los procesos dependientes de TLR están asociados a múltiples enfermedades diferentes. Así se ha mostrado que los TLR están implicados en la patogenia de la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, de síndrome metabólico, de la diabetes, de la osteoartritis, del síndrome de Sjögren y de la sepsis (Scanzello, Plaas, y col. *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Roger, Froidevaux, y col. *PNAS*, 2009; Gambuzza, Licata, y col., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Goh y Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez, y col., *Clinical Science*, 2012; Ramirez y Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012; Li, Wang, y col., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013). Las enfermedades cutáneas tales como psoriasis, dermatitis atópica, acné inversa y acné vulgar están asociadas a la vía de señalización de TLR mediada por IRAK4.

Las enfermedades mencionadas están caracterizadas por una mayor expresión de determinados TLR y sus reacciones inmunitarias patológicas son mediadas por determinados procesos inflamatorios asociados a TLR (Gilliet, Conrad, y col., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel, y col., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali, y col., *Am J Clin Dermatol*, 2010; Dispenza, Wolpert, y col., *J Invest Dermatol*, 2012; Selway, Kurczab, y col., *BMC Dermatology*, 2013; Wollina, Koch, y col. *Indian Dermatol Online*, 2013).

También en enfermedades pulmonares tales como fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), sarcoidosis e hipertensión pulmonar se muestra una asociación con distintas vías de señalización mediadas por TLR. En la patogenia de las enfermedades pulmonares se puede tratar de procesos tanto de mediación infecciosa como de mediación no infecciosa (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, y col., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu, y col., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka, y col., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan, y col., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, y col., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo, y col., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine, y col., *Respiratory Research*, 2011; Kovach y Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro, y col., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang, y col., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez, y col., *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). Por ejemplo, HMGB1 (proteína de caja del grupo de alta movilidad 1) como un ligando endógeno de TLR2 y TLR4, está aumentado en pacientes con fibrosis pulmonar. El bloqueo de estas vías de señalización de TLR conduce a una inflamación reducida en el modelo animal (Yang, Cui, y col., *The Journal of Immunology*, 2009; Entezari, Weiss, y col., *Mol Med*, 2012). La participación de procesos mediados por TLR2 en la patogenia de sarcoidosis no se ha mostrado hasta hace poco mediante investigaciones *in vitro* e *in vivo* (Chen, Song, y col., *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010; Gabrilovich, Walrath, y col., *Clinical & Experimental Immunology*, 2013).

Los TLR están implicados también en la patogenia de otras enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Behçet, gota y el rechazo de trasplantes, de tal manera que la inhibición e IRAK4 en este caso es un enfoque terapéutico adecuado (Liu-Bryan, Scott, y col., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Shi, Mucsi, y col., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal y Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Kreisel y Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li,

Wang, y col., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013). También las lesiones y macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis presentan en comparación con sujetos sanos una mayor respuesta inmunitaria como consecuencia de una estimulación de LPS (lipopolisacáridos) (Allhorn, Boing, y col., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Khan, Kitajima, y col., *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013).

5 Los pacientes con lupus eritematoso y enfermedad de Still del adulto presentan una mayor expresión de TLR7, MyD88 y IRAK4 (Chen, Lin, y col., *Arthritis Res Ther*, 2013). La inhibición de TLR7, 8 y 9 al igual que el uso de animales con una delección de TLR7 y/o TLR9 conducen en el modelo de enfermedad para lupus a una patogenia mejorada (Christensen, Shupe, y col., *Immunity*, 2006; Nickerson, Christensen, y col., *The Journal of Immunology*, 2010; Zhu, Jiang, y col., *Autoimmunity*, 2013). Los pacientes con una enfermedad intestinal inflamatoria crónica, tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, presentan no solo polimorfismos en distintos genes de TLR. En distintos modelos animales también se ha podido mostrar que determinados TLR están implicados en la patogenia de estas enfermedades intestinales (Rakoff-Nahoum, Hao, y col., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer, y col., *PLoS ONE*, 2007; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Walsh, Carthy, y col., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013).

15 Aparte de las enfermedades que ya se han indicado se describen procesos de TLR mediados por IRAK4 en la patogenia de enfermedades oculares tales como queratitis, conjuntivitis de origen alérgico, queratoconjuntivitis seca, degeneración macular y uveítis (Kaarniranta y Salminen, *J Mol Med (Berl)*, 2009; Sun y Pearlman, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; Redfern y McDermott, *Experimental Eye Research*, 2010; Kezic, Taylor, y col., *J Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey, y col., *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao, y col., *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori, y col., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012).

La función de TLR en arterioesclerosis se corroboró no solo por el análisis de muestras humanas, sino también con ayuda de distintos modelos animales (Seneviratne, Sivagurunathan, y col., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, y col., *International Journal of Molecular Sciences*, 2013).

25 A causa del papel central de IRAK4 en procesos mediados por TLR, por la inhibición de IRAK4 se posibilita también el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y neurológicas, tales como por ejemplo daños por reperusión de miocardio, infarto de miocardio, hipertensión (Oyama, Blais, y col., *Circulation*, 2004; Timmers, Sluiter, y col., *Circulation Research*, 2008; Fang y Hu, *Med Sci Monit*, 2011; Bijani, *International Reviews of Immunology*, 2012; Bomfim, Dos Santos, y col., *Clin Sci (Lond)*, 2012; Christia and Frangogiannis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2013; Thompson y Webb, *Clin Sci (Lond)*, 2013) así como Alzheimer, ictus y Parkinson (Carty y Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2011; Lim, Kou, y col., *The American Journal of Pathology*, 2011; Beraud y Maguire-Zeiss, *Parkinsonism & Related Disorders*, 2012; Noelker, Morel, y col., *Sci.Rep.*, 2013; Wang, Wang, y col., *Stroke*, 2013). Las neuronas al igual que la microglia y los astrocitos expresan una gran parte de los TLR conocidos.

35 La delección de TLR7 en el modelo animal protege de distintos desencadenantes del prurito (Nicotra, Loram, y col., *Experimental Neurology*, 2012; Liu y Ji, *Pflugers Arch.*, 2013). Aparte del papel de los TLR en prurito, se puede demostrar también la implicación en procesos álgidos por distintos modelos animales, (Kim, Lee, y col., *Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology*, 2009; Guerrero, Cunha, y col., *European Journal of Pharmacology*, 2012; Nicotra, Loram, y col., *Experimental Neurology*, 2012; David, Ratnayake, y col., *Neurobiology of Disease*, 2013). Las investigaciones en pacientes con dolor corroboran estos conocimientos (Kwok, Hutchinson, y col., *PLoS ONE*, 2012; Chopra y Cooper, *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013).

A causa de la mediación de las señales de TLR a través de IRAK4 se ha de partir de un efecto terapéutico en las indicaciones mencionados por la inhibición de IRAK4.

45 Esto se aplica también a algunas enfermedades oncológicas. Determinados linfomas presentan una mutación de MyD88 activadora, que se puede tratar por un inhibidor de IRAK4 (Ngo, Young, y col., *Nature*, 2011; Treon, Xu, y col., *New England Journal of Medicine*, 2012; Choi, Kim, y col., *Human Pathology*, 2013). También la leucemia linfática crónica, melanomas y el carcinoma de células hepáticas están asociadas a mutaciones en MyD88 o cambios en la actividad de MyD88 (Puente, Pinyol, y col., *Nature*, 2011; Srivastava, Geng, y col., *Cancer Research*, 2012; Liang, Chen, y col., *Clinical Cancer Research*, 2013). Además, MyD88 desempeña un papel importante en tumores dependientes de Ras, de tal manera que los inhibidores de IRAK4 también son adecuados para su tratamiento (Kfoury, A., K. L. Corf, y col., *Journal of the National Cancer Institute*, 2013).

60 Aparte de la mediación en los procesos asociados a MyD88 y TLR (excepto TLR3), IRAK4 media también en las señales de la familia de receptores de IL-1. Las enfermedades inflamatorias tales como CAPS (síndrome periódico asociado a criopirina) inclusive FCAS (urticaria por frío familiar), MWS (síndrome de Muckle-Wells), síndrome de NOMID (enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal) y CONCA (síndrome infantil crónico, neurológico, cutáneo, y articular); FMF (fiebre mediterránea familiar), HIDS (síndrome de hiper IgD), TRAPS (síndrome periódico asociado a receptor de factor de necrosis tumoral 1), artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto, enfermedad de Adamantiades-Behçet, artritis reumatoide, osteoartritis, queratoconjuntivitis seca y síndrome de Sjögren se tratan por el bloqueo de la vía de señalización de IL-1, de tal manera que también aquí es adecuado un inhibidor de IRAK4 para el tratamiento de las enfermedades mencionadas (Narayanan, Corrales, y col., *Cornea*, 2008; Henderson y Goldbach-Mansky, *Clinical Immunology*, 2010; Dinarello, *European Journal of Immunology*, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, y col., *Ann Rheum Dis*, 2012; Pettersson, *Annals of Medicine*, 2012; Ruperto, Brunner, y col., *New England Journal of Medicine*, 2012; Nordström, Knight, y col., *The Journal of Rheumatology*, 2012; Vijmasi, Chen, y col., *Mol Vis*, 2013; Yamada, Arakaki, y col., *Opinion on Therapeutic Targets*, 2013). En particular IL-18 está

asociada a la patogenia de artritis reumatoide, de la enfermedad de Still del adulto, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple y lupus eritematoso, de tal manera que a causa del mecanismo de acción se pueden emplear inhibidores de IRAK4 para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas (Volin y Koch, J Interferon Cytokine Res, 2011; Sedimbi, Hagglof, y col., Cell Mol Life Sci, 2013; Yap y Lai, Nephrology, 2013). Además son adecuados inhibidores de IRAK4 para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y las consecuencias de un infarto de miocardio, ya que existen indicios de que la inhibición de la vía de señalización de IL-1 es un enfoque terapéutico exitoso (Abbate, Kontos, y col., The American Journal of Cardiology, 2010; Akash, Shen, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; Abbate, Van Tassell, y col., The American Journal of Cardiology, 2013). Varios componentes de la familia de receptores de IL-1 están asociados con diferentes enfermedades pulmonares tales como asma, EPOC, neumonía intersticial idiopática y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) y el papel en su patogenia se ha podido corroborar por distintos modelos animales (Kang, Homer, y col., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, y col., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, y col., The Journal of Immunology, 2009; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, y col., European Respiratory Journal, 2011; Yin, Li, y col., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Alexander-Brett, y col., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, y col., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, y col., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, y col., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martinez-González, Roca, y col., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Qiu, Li, y col., Immunology, 2013).

Además diferentes estudios han mostrado que existe una relación entre la cantidad de IL-1 $\beta$  y su receptor, IL-18 e IL-33, y la enfermedad de endometriosis (Akoum, Lawson, y col., Human Reproduction, 2007; Lawson, Bourcier, y col., Journal of Reproductive Immunology, 2008; Sikora, Mielczarek-Palacz, y col., American Journal of Reproductive Immunology; Santulli, Borghese, y col., Human Reproduction, 2013). Además, en el modelo animal se ha podido bloquear el crecimiento de tejido endometrial humano por la administración del inhibidor de IL-1 $\beta$  endógeno, IL-1R2, (Khoufache, Bondza, y col., The American Journal of Pathology, 2012). Por el mecanismo de acción, un inhibidor de IRAK4 también en este caso es eficaz. Las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa están asociados con una desregulación de la familia del receptor de IL-1 (Kobori, Yagi, y col., J Gastroenterol, 2010; Hao, Liu, y col., Curr Opin Gastroenterol, 2013). Aparte de las indicaciones mencionadas, los inhibidores de IRAK4 también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurológicas mediadas por la familia de receptor de IL-1 tales como ictus, Alzheimer, apoplejía, traumatismo craneoencefálico y dolor tal como dolor por cáncer, dolor postquirúrgico, dolor inducido por inflamación y crónico (Wolf, Livshits, y col., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Brough, Tyrrell, y col., Trends in Pharmacological, 2011; SciencesDenes, Kitazawa, Cheng, y col., The Journal of Immunology, 2011; Pinteaux, y col., Cerebrovascular Diseases, 2011; del Rey, Apkarian, y col., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Denes, Wilkinson, y col., Disease Models & Mechanisms, 2013; Han, Zhao, y col., Neuroscience, 2013; Zhao, Zhang, y col., Neuroscience, 2013). A causa de la transmisión de procesos mediados por la familia de receptor de IL1 por IRAK4, los inhibidores de IRAK4 actúan en enfermedades dermatológicas tales como psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis por contacto alérgica. La familia de receptor IL1 está implicada en la patogenia de las enfermedades mencionadas (Viguiet, Guigue, y col., Annals of Internal Medicine, 2010; Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich, y col., Archives of Dermatology, 2012; Mattii, Ayala, y col., Experimental Dermatology, 2013; Sedimbi, Hagglof, y col., Cell Mol Life Sci, 2013).

La asociación de IRAK4 con una pluralidad de diferentes enfermedades por la mediación de diferentes señales vía TLR (excepto TLR3) y la familia del receptor de IL1 muestra que por la inhibición de IRAK4 se pueden influir positivamente en múltiples enfermedades.

Los compuestos descritos en el presente invención ahora están en disposición de inhibir IRAK 4. Esto también se demuestra al ejercer los compuestos de acuerdo con la invención en procesos mediados por TLR e IL1 un efecto inhibidor.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es facilitar nuevos compuestos que actúen de la forma que se ha descrito anteriormente como inhibidores de la cinasa asociada a receptor de interleucina 1 4 (IRAK4). Los nuevos inhibidores de IRAK4 deben ser particularmente adecuados para el tratamiento y para la prevención de enfermedades proliferativas e inflamatorias, que están caracterizadas por un sistema inmunitario que sobrerreacciona. En este caso cabe mencionar en particular enfermedades cutáneas e inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades oculares, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades por cáncer.

Por el estado de la técnica se conocen múltiples inhibidores de IRAK4. Los inhibidores de IRAK4 se describen por ejemplo en G. C. Harriman y col. en el documento US20130231328 así como en L. D. Romero y col. en el documento US20120283238.

Los moduladores de IRAK4 que se basan en un armazón de pirazol[1,5a]pirimidina se describen por N. Arora y col. en el documento US20120015962.

Además, V. R. Paidi y col. en el documento WO2013106641 informa de derivados de piridina sustituidos con tiazolilo o tiadiazolilo y S. D. Dodd y col. en el documento WO2013106614, acerca de derivados de piridina sustituidos con triazolilo. Se encuentran otros derivados de piridina en el documento WO2013106612.

Las aminopirimidonas, que actúan como inhibidores de IRAK4, se describen por W. M. Seganish y col. en el documento WO2013066729, adicionalmente se describen por W. T. Mcelroy y col en el documento WO 2012129258

amidopirazoles así mismo como inhibidores de IRAK. Por G. Buckeley y col. en Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008), 3291 - 3295 así como en Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008), 3656 - 3660 se informa en cada caso acerca de imidazol[1,2-a]piridinas. Además, por A. D. Frenkel y col. en el documento US20070037803 se informa acerca de derivados de bencimidazol como inhibidores de IRAK4.

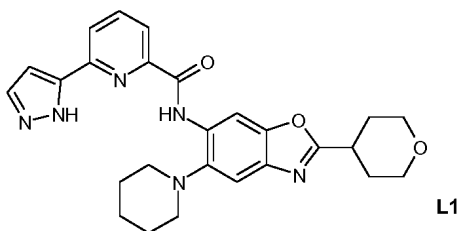
- 5 Se reivindican otros inhibidores de IRAK con estructura de 2-aminoimidazol así como 2-aminobencimidazol por A. D. Frenkel y col. en el documento US2007/0037803.

Los inhibidores de IRAK4, que como los compuestos de acuerdo con la invención se basan en una estructura de indazol, se describen por K. Guckian y col. en el documento US8293923. Estos derivados de indazol presentan una sustitución en la posición 3 del indazol con un grupo bencimidazol-2-ilamino. El documento US8293923 no desvela indazoles 2-sustituidos.

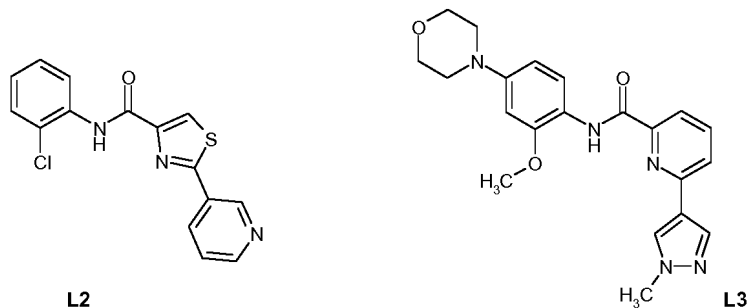
Acerca de otros inhibidores de IRAK4 basados en una estructura de indazol se informa por C. Jorand-Lebrun y col. en el documento US20130274241. A este respecto se trata de derivados de indazol con un sustituyente que contiene triazol en la posición 3 del indazol. El documento US20130274241 no describe ninguna 2 sustitución de los indazoles desvelados.

- 15 En el documento WO2011043371 se describen oxazolcarboxamidas enlazadas con heterociclos aromáticos monocíclicos como inhibidores de IRAK4. Las oxazolcarboxamidas, enlazadas con una estructura de indazol tal como la presentan los compuestos de acuerdo con la invención, no se describe en el documento WO2011043371.

Se describen heterociclos carboxílico con una estructura de carboxamida como inhibidores de IRAK4 tal como por ejemplo la sustancia **L1** por B. Anima y col. en el documento WO2013042137. Sin embargo se describen solo derivados de bencimidazol, benzoxazol así como benzotiazol, sin embargo ningún derivado de indazol.

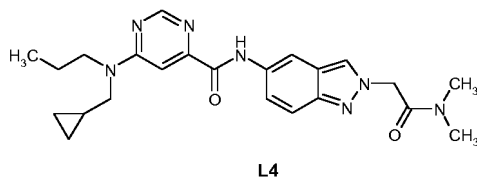


G. M. Buckley y col. informan en Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008), 3211 - 3214



- 25 acerca de derivados de carboxamida como inhibidores de IRAK4. Por ejemplo se describen las moléculas **L2** y **L3**. No se describen derivados de indazol.

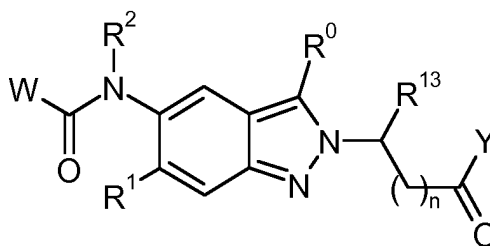
En el documento WO2009019167 se describen por A. Bombrun y col. 6-Amino-pirimidin-4-carboxamidas con una estructura de indazol 2-sustituida tal como por ejemplo **L4**. Se informa de que las sustancias descritas se unen a receptores de esfingosina-1-fosfato. En el documento WO2009019167 no se describe un efecto inhibitor sobre la IRAK4 cinasa.



- 30 En el documento US20080058341 se describen azaindazoles con estructura de carboxamida como antagonistas de CCR1. No se desvelan derivados de indazol 2-sustituidos con estructura de carboxamida adicional. A. J. Souers y col. describen en el documento US20050137187 indazoles 2-sustituidos como antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanina). Sin embargo, el sustituyente 2 en el indazol no incluye ninguna estructura de

carboxamida.

El objeto de la presente invención son compuestos de la Fórmula general (I)



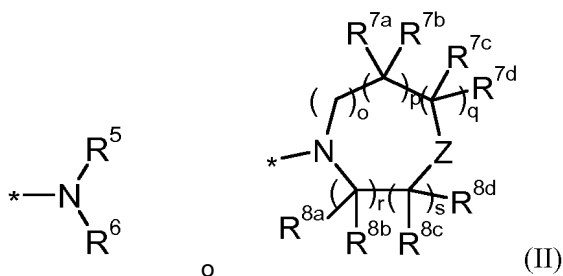
(I)

en la que:

- 5  $R^0$  se refiere a hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ , pudiendo estar sustituido el resto alquilo  $C_1-C_4$  dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo o halógeno;
- 10  $R^1$  se refiere a hidrógeno, halógeno, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=O)NH_2$ ,  $C(=O)N(H)R^a$ ,  $C(=O)N(R^a)R^b$ ,  $C(=O)R^d$ , hidroxilo o alquilo  $C_1-C_6$ , pudiendo estar sustituido el resto alquilo  $C_1-C_6$  dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $S(=O)_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^a$ ,  $N(R^a)R^b$ , un alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un cicloalcoxi  $C_3-C_8$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un heterocicloalquilo sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^c$ , o se refiere a alcoxi  $C_1-C_6$ , pudiendo estar sustituido el resto alcoxi  $C_1-C_6$  dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $S(=O)_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^a$ ,  $N(R^a)R^b$ , un cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un cicloalcoxi  $C_3-C_8$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un heterocicloalquilo sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^c$ , un arilo sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^c$  o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido dado el caso una o varias veces de forma igual o distinta con  $R^c$ , o se refiere a cicloalcoxi  $C_3-C_8$  o heterocicloalcoxi, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_6$ , o se refiere a ariloxi o heteroariloxi de 5 o 6 miembros, en donde ariloxi y heteroariloxi de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, halógeno, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ , alquilo  $C_1-C_6$  o alcoxi  $C_1-C_6$ , o se refiere a cicloalquilo  $C_3-C_8$  o heterocicloalquilo, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_6$ , o se refiere a alqueno  $C_2-C_6$  o alquino  $C_2-C_6$ , o se refiere a arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo  $C_1-C_4$  o heteroarilalquilo  $C_1-C_4$  de 5 o 6 miembros, en donde arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  o alcoxi  $C_1-C_6$ ;
- 15  $R^a$  se refiere a alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , heterocicloalquilo,  $-C(=O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$  o  $S(=O)_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;
- 20  $R^b$  se refiere a alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ;
- 25 o  $R^a$  y  $R^b$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de 5 o 6 miembros, que puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^c$  se refiere a hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ ;
- 30  $R^d$  se refiere a hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ;
- 35  $R^2$  se refiere a hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;
- 40  $R^{13}$  se refiere a hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- 45  $W$  se refiere a heteroarilo de 5 miembros, que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S y puede estar sustituido dado el caso de forma sencilla con  $R^3$  así como dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^4$  o
- $W$  se refiere a piridilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo, que pueden estar sustituidos dado

el caso de forma sencilla con R<sup>3</sup> y dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>4</sup>;

- R<sup>3</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,
- 5 halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en donde alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, en forma igual o distinta con halógeno; de forma igual o distinta con halógeno; o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterocicloalquilo; en donde cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterocicloalquilo opcionalmente pueden estar sustituidos
- 10 una, dos o tres veces, de forma igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos opcionalmente una, dos o tres veces de forma igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o
- R<sup>3</sup> se refiere a alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pudiendo estar sustituido alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo o espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo, heterocicloalquilo y espirocicloalquilo dado el caso una o varias veces de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 20 o se refiere a arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno,;
- R<sup>4</sup> se refiere a halógeno, hidroxilo, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces de forma igual o distinta con halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o arilo, pudiendo estar sustituido arilo dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R, o
- R<sup>4</sup> se refiere a arilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R, o
- R<sup>4</sup> se refiere a C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>, N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, N(H)C(=O)NHR<sup>a</sup>, N(H)C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NH<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)OR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>a</sup>, NO<sub>2</sub>, N(H)S(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)R<sup>a</sup>, N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N=S(=O)(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, OC(=O)R<sup>a</sup>, OC(=O)NH<sub>2</sub>, OC(=O)NHR<sup>a</sup>, OC(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, SH, SR<sup>a</sup>, S(=O)R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o S(=O)(=N-R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>;
- R se refiere a halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>, N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, N(H)C(=O)NHR<sup>a</sup>, N(H)C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NH<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)OR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>a</sup>, NO<sub>2</sub>, N(H)S(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)R<sup>a</sup>, N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N=S(=O)(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OC(=O)R<sup>a</sup>, OC(=O)NH<sub>2</sub>, OC(=O)NHR<sup>a</sup>, OC(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, SH, SR<sup>a</sup>, S(=O)R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o S(=O)(=NR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>;
- n se refiere a 0 o 1;
- Y se refiere a un grupo, seleccionado de:



en donde \* se refiere al punto de enlace del grupo al resto de la molécula;

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde



alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde

5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde

10 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pudiendo estar sustituido alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> dado el caso con hidroxilo, o se refiere a heterocicloalquilo, en donde

heterocicloalquilo puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, de forma, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o se refiere a arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>a</sup> o S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>;

15 R<sup>7a</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;

R<sup>7b</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde

20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;

o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se refieren conjuntamente a un grupo oxo;

25

R<sup>7c</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;

30 R<sup>7d</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;

o R<sup>7c</sup> y R<sup>7d</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>7c</sup> y R<sup>7d</sup> se refieren conjuntamente a un grupo oxo;

35

R<sup>8a</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde

40 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;

R<sup>8b</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;

45 o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>8c</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde

50 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;

R<sup>8d</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;

55 o R<sup>8c</sup> y R<sup>8d</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>8c</sup> y R<sup>8d</sup> se refieren

conjuntamente a un grupo oxo;

o se refiere a 0, 1 o 2  
 p se refiere a 0, 1 o 2,  
 q se refiere a 0, 1 o 2,  
 5 r se refiere a 0, 1 o 2,  
 s se refiere a 0, 1 o 2,

en donde o, p, q, r y s no representan simultáneamente 0;

Z se refiere a un grupo seleccionado de C(=O), CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>, O, S, S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>;

10 R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>b</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, hidroxilo, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o a alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
 15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde  
 arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o se refiere a ariloxi o heteroariloxi de 5 o 6  
 20 miembros, en donde  
 ariloxi y heteroariloxi de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que  
 25 pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno o un grupo oxo, o se refiere a alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o se refiere a arilo, heteroarilo de 5 a 10  
 30 miembros, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5 o 6 miembros, en donde  
 arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde  
 35 el resto cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o el heterociclo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(=O)R<sup>a</sup> o un grupo oxo;

R<sup>11</sup> se refiere a hidrógeno, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 40 N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en donde  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, en forma igual o distinta con hidroxilo o halógeno; o se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o  
 45 distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pudiendo estar sustituidos alquilo y alcoxi dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno o un grupo oxo, o se refiere a alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o se refiere a arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5 o 6 miembros, en donde  
 arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

50 y sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Cuando en el caso de los productos intermedios de síntesis y ejemplos de realización de la invención descritos a continuación se especifica un compuesto en forma de una sal de la base o el ácido correspondiente, entonces la composición estequiométrica exacta de una sal de este tipo, tal como se obtuvo según el procedimiento de preparación y/o purificación respectivo, no se conoce por regla general. Siempre que no se especifique con mayor  
 55 precisión, las adiciones de nombre y fórmula estructural, tales como por ejemplo "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x CF<sub>3</sub>COOH", "x Na<sup>+</sup>", en las sales de este tipo, no han de entenderse de forma estequiométrica, sino que tienen únicamente carácter descriptivo con respecto a los componentes de formación de sal contenidos.

En este sentido lo mismo se aplica para el caso de que los productos intermedios de síntesis o ejemplos de

realización o sales de los mismos se han obtenido según los procedimientos descritos de preparación y/o purificación en forma de solvatos, tales como por ejemplo hidratos, cuya composición estequiométrica (a no ser que sea de tipo definido) no se conoce.

5 Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Pero también quedan comprendidas las sales, que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas en sí, pero que se pueden usar por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

15 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención abarcan sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

20 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

25 Se denominan solvatos en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención, que, en estado sólido o líquido, forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, en función de su estructura, en diferentes formas estereoisoméricas, es decir en forma de isómeros configuracionales o dado el caso también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos de atropisómeros). La presente invención comprende por lo tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los constituyentes estereoisoméricamente uniformes de forma conocida; preferentemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía de HPLC en fase aquiral o quiral.

35 Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención pueden encontrarse en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención abarca también todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en este sentido un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha sustituido por otro átomo del mismo número de orden, sin embargo con otra masa atómica distinta de la masa atómica que aparece habitualmente o de forma predominante en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como 2H (deuterio), 3H (tritio), 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 32P, 33P, 33S, 34S, 35S, 36S, 18F, 36Cl, 82Br, 123I, 124I, 129I y 131I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tales como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser útiles por ejemplo para examinar el mecanismo de acción o la distribución del principio activo en el cuerpo; a causa de la capacidad de preparación y de detección comparativamente sencilla para esto son adecuados en particular compuestos marcados con isótopos 3H o 14C. Además, la incorporación de isótopos, tales como por ejemplo de deuterio, puede llevar a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, tal como por ejemplo una prolongación de la vida media en el organismo o una reducción de la dosis activa necesaria; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención, por tanto, pueden representar dado el caso también una forma de realización preferente de la presente invención. Variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento conocido por el experto, así por ejemplo según los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones indicadas para los ejemplos de realización, al emplearse las correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

50 Un objeto adicional de la presente invención son todas las formas cristalinas y polimorfas posibles de los compuestos de acuerdo con la invención, pudiendo encontrarse los polimorfos o bien como polimorfos individuales o bien como mezcla de varios polimorfos en todos los intervalos de concentración.

60 El término "profármacos" indica en este caso compuestos que ellos mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, que sin embargo durante su tiempo de permanencia en el cuerpo se hacen reaccionar para dar compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo de forma metabólica o hidrolítica).

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, siempre que no se especifique lo contrario, tienen los siguientes significados:

alquilo se refiere en el contexto de la invención a un resto de alquilo lineal o ramificado con la cantidad indicada en cada caso de átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe mencionar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, *terc.*-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo. Se prefiere metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y 1-metilpropilo así como *terc.*-butilo.

Alquenilo se refiere en el contexto de la invención a un resto hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un doble enlace y con la cantidad indicada en cada caso de átomos de carbono. Por norma general estos son 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4, y de forma particularmente preferente 2 o 3 átomos de carbono.

En el caso de varios dobles enlaces, los mismos pueden estar presentes de forma aislada o conjugados, prefiriéndose dobles enlaces aislados.

A modo de ejemplo cabe mencionar:

vinilo, alilo, (*E*)-2-metilvinilo, (*Z*)-2-metilvinilo, homoalilo, (*E*)-but-2-enilo, (*Z*)-but-2-enilo, (*E*)-but-1-enilo, (*Z*)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (*E*)-pent-3-enilo, (*Z*)-pent-3-enilo, (*E*)-pent-2-enilo, (*Z*)-pent-2-enilo, (*E*)-pent-1-enilo, (*Z*)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (*E*)-hex-4-enilo, (*Z*)-hex-4-enilo, (*E*)-hex-3-enilo, (*Z*)-hex-3-enilo, (*E*)-hex-2-enilo, (*Z*)-hex-2-enilo, (*E*)-hex-1-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (*E*)-1-metilprop-1-enilo, (*Z*)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (*E*)-2-metilbut-2-enilo, (*Z*)-2-metilbut-2-enilo, (*E*)-1-metilbut-2-enilo, (*Z*)-1-metilbut-2-enilo, (*E*)-3-metilbut-1-enilo, (*Z*)-3-metilbut-1-enilo, (*E*)-2-metilbut-1-enilo, (*Z*)-2-metilbut-1-enilo, (*E*)-1-metilbut-1-enilo, (*Z*)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (*E*)-3-metilpent-3-enilo, (*Z*)-3-metilpent-3-enilo, (*E*)-2-metilpent-3-enilo, (*Z*)-2-metilpent-3-enilo, (*E*)-1-metilpent-3-enilo, (*Z*)-1-metilpent-3-enilo, (*E*)-4-metilpent-2-enilo, (*Z*)-4-metilpent-2-enilo, (*E*)-3-metilpent-2-enilo, (*Z*)-3-metilpent-2-enilo, (*E*)-2-metilpent-2-enilo, (*Z*)-2-metilpent-2-enilo, (*E*)-1-metilpent-2-enilo, (*Z*)-1-metilpent-2-enilo, (*E*)-4-metilpent-1-enilo, (*Z*)-4-metilpent-1-enilo, (*E*)-3-metilpent-1-enilo, (*Z*)-3-metilpent-1-enilo, (*E*)-2-metilpent-1-enilo, (*Z*)-2-metilpent-1-enilo, (*E*)-1-metilpent-1-enilo, (*Z*)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (*E*)-3-etilbut-2-enilo, (*Z*)-3-etilbut-2-enilo, (*E*)-2-etilbut-2-enilo, (*Z*)-2-etilbut-2-enilo, (*E*)-1-etilbut-2-enilo, (*Z*)-1-etilbut-2-enilo, (*E*)-3-etilbut-1-enilo, (*Z*)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (*E*)-1-etilbut-1-enilo, (*Z*)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (*E*)-2-propilprop-1-enilo, (*Z*)-2-propilprop-1-enilo, (*E*)-1-propilprop-1-enilo, (*Z*)-1-propilprop-1-enilo, (*E*)-2-isopropilprop-1-enilo, (*Z*)-2-isopropilprop-1-enilo, (*E*)-1-isopropilprop-1-enilo, (*Z*)-1-isopropilprop-1-enilo, (*E*)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (*Z*)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, metilhexadienilo. Se prefiere en particular vinilo o alilo.

Alquinilo se refiere en el marco de la invención a un resto hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un triple enlace y con la cantidad indicada en cada caso de átomos de carbono. Esto por norma general son de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4, y de forma particularmente preferente 2 o 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe mencionar:

etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3 -dimetilbut-1 -inilo.

Se prefiere en particular etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

Cicloalquilo se refiere en el contexto de la invención a un resto alquilo saturado monocíclico con la cantidad indicada en cada caso de átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente cabe mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcoxi se refiere en el contexto de la invención a un resto alcoxi lineal o ramificado con la cantidad indicada en cada caso de átomos de carbono. Se prefieren de 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *terc.*-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, 1-etilpropoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi y n-hexoxi. Se prefiere un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente cabe mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi e iso-butoxi.

Cicloalcoxi se refiere en el contexto de la invención a un resto alquilo saturado monocíclico con la cantidad indicada en cada caso de átomos de carbono, que está unido a través de un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente cabe mencionar: ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi y cicloheptoxi.

Arilo se refiere en el contexto de la invención a un sistema de anillo carbocíclico aromático, de mono a tricíclico, monovalente con por norma general de 6 a 14 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe mencionar: fenilo, naftilo y fenantrilo. Se prefiere fenilo.

5 Heterociclilo o heterociclo o heterocicloalquilo se refieren en el contexto de la invención a un heterociclo mono o policíclico, preferentemente mono o bicíclico, no aromático, saturado o parcialmente insaturado con por norma general 3 a 10, preferentemente 3 a 7 átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 1 o 2 heteroátomos y/o contienen heterogrupos de la serie N, O, S, SO y/o SO<sub>2</sub>. Se prefieren restos heterociclilo saturados monocíclicos de 3 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie O, N y S. A modo de ejemplo cabe mencionar: acetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxidotiomorfolinilo, dihidroindolilo y dihidroisindolilo. Se prefieren: acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo y morfolinilo.

15 Heteroarilo es un sistema de anillo mono o bicíclico aromático monovalente con por norma general 5 a 10, preferentemente 5 a 6 átomos de anillo y preferentemente 1 a 3 heteroátomos. Como heteroátomos pueden aparecer átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia de unión puede estar en un átomo de carbono aromático discrecional o en un átomo de nitrógeno.

Los restos heteroarilo con 5 átomos de anillo comprenden por ejemplo los anillos:

tienilo, tiazolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

Los restos heteroarilo con 6 átomos de anillo comprenden por ejemplo los anillos:

20 piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, piracinilo y triacinilo.

Un resto heteroarilo bicíclico de acuerdo con la presente invención tiene 9 o 10 átomos de anillo.

Los restos heteroarilo con 9 átomos de anillo comprenden por ejemplo los anillos:

ftalidilo, tioftalidilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, azocinilo, indolicinilo, purinilo, indolinilo.

25 Los restos heteroarilo con 10 átomos de anillo comprenden por ejemplo los anillos:

isoquinolinilo, quinolinilo, quinolicinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalacinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, cromanilo.

30 Por espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> o heteroespirocicloalquilo con una sustitución de 1-4 átomos de carbono por nitrógeno, oxígeno y/o azufre, inclusive sus dos formas oxidadas SO o SO<sub>2</sub> y sus derivados modificados como sulfoximina, debe entenderse una fusión de dos sistemas de anillo que comparten un átomo común. Ejemplos son espiro[2,2]pentano, espiro[2,3]hexano, azaespiro[2,3]hexano, espiro[3,3]heptano, azaespiro[3,3]heptano, oxazaespiro[3,3]heptano, tiazaespiro[3,3]heptano, oxazaespiro[5,3]nonano, oxazaespiro[4,3]octano, oxazaespiro[5,5]undecano, diazaespiro[3,3]heptano, tiazaespiro[3,3]heptano, tiazaespiro[4,3]octano, azaespiro[5,5]decano, así como los sistemas homólogos adicionales de espiro[3,4], espiro[4,4], espiro[5,5], espiro[6,6], espiro[2,4], espiro[2,5], espiro[2,6], espiro[3,5], espiro[3,6], espiro[4,5], espiro[4,6] y espiro[5,6] inclusive las variantes modificadas por heteroátomos de acuerdo con la definición.

Halógeno se refiere en el contexto de la invención a flúor, cloro y bromo. Se prefiere flúor y cloro.

Hidroxi se refiere en el contexto de la invención a OH.

40 Un grupo ox se refiere en el contexto de la invención a un átomo de oxígeno, que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

Un símbolo \* en un enlace representa el punto de unión en la molécula.

45 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique lo contrario, pueden estar mono- o polisustituidos. En el contexto de la presente invención se cumple que para todos los restos que aparecen múltiples veces su significado es independiente entre sí. Una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos se prefiere.

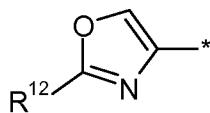
Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que

W se refiere a heteroarilo de 5 miembros, que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S y que puede estar sustituido dado el caso de forma sencilla con R<sup>3</sup> y dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>4</sup>, encontrándose un heteroátomo de anillo al lado del átomo de carbono de anillo en el que se encuentra el enlace del grupo resto de la molécula

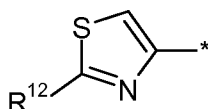
o se refiere a piridilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo, que pueden estar sustituidos dado el caso de forma sencilla con R<sup>3</sup> y dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>4</sup>; encontrándose un heteroátomo de anillo al lado del átomo de carbono de anillo en el que se encuentra la unión del grupo resto con el resto de la molécula.

5 Además se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que

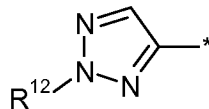
W se refiere a un grupo, seleccionado de las siguientes fórmulas generales (III) a (IX):



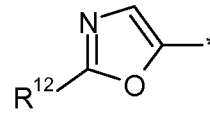
III



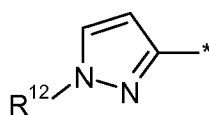
IV



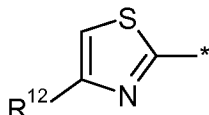
V



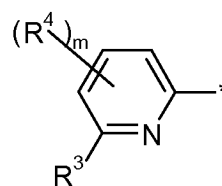
VI



VII



VIII



IX

en donde

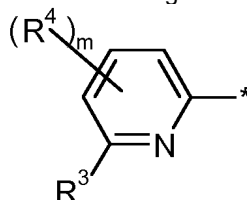
10 R<sup>12</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un arilo sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>c</sup>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>c</sup> o NHR<sup>a</sup>;

m se refiere a 0, 1, 2 o 3 y

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados que se han indicado anteriormente y

\* se refiere al punto de enlace del grupo al resto de la molécula.

Además se prefieren en particular compuestos de la fórmula general (I), en la que W se refiere a un grupo de la



fórmula general (IX),

(IX)

en donde m = 0 o 1 y

20 R<sup>3</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido dado el caso una o varias veces con halógeno y/o hidroxil, un halógeno, ciano o un resto cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido dado el caso una o varias veces con halógeno y/o hidroxil.

Preferentemente R<sup>3</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> no sustituido o sustituido una o varias veces con hidroxil y/o halógeno.

Son restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> particularmente preferentes para R<sup>3</sup> en el sentido de la invención metilo y etilo. Preferentemente R<sup>3</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido dado el caso una vez de forma sencilla con hidroxil y/o una a tres veces con flúor.

25 De forma particularmente preferente, R<sup>3</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido dado el caso de forma sencilla con hidroxil y/o de una a tres veces con flúor.

Son restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituidos preferentes para R<sup>3</sup> trifluoro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-Hidroxipropan-2-ilo y 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo. En ese caso se prefiere en particular un resto trifluorometilo.

30 Además para R<sup>3</sup> se prefiere un resto ciclopropilo.

Para W en el presente documento cabe mencionar a modo de ejemplo:

1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 2,4'-bipiridin-6-ilo, 2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(azetidín-3-ilamino)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-bromo-1,3-tiazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-[[1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il]amino]-1,3-tiazol-4-ilo, 4'-metil-2,3'

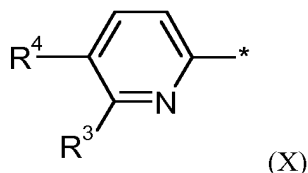
35

5 bipiridin-6-ilo, 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5'-metil-2,3'-bipiridin-6-ilo, 5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6'-acetamido-2,3'-bipiridin-6-ilo, 6'-amino-2,3'-bipiridin-6-ilo, 6'-metoxi-2,3'-bipiridin-6-ilo, 6'-metil-2,3'-bipiridin-6-ilo, 6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-ilo, 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-(3-hidroxiazetidín-1-il)piridin-2-ilo, 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(azetidín-3-ilamino)-piridin-2-ilo, 6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-ilo, 6-(dimetilamino)-piridin-2-ilo, 6-(morfolín-4-il)piridin-2-ilo, 6-(morfolín-4-il)piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo, 6-[1-hidroxietil]piridin-2-ilo, 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]piridin-2-ilo, 6-[3-(metilsulfonyl)-fenil]piridin-2-ilo, 6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-ilo, 6-acetamidopiridin-2-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-bromopiridin-2-ilo, 6-bromopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-ciclo-propilpiridin-2-ilo, 6-etoxipiridin-2-ilo, 6-etilpiridin-2-ilo, 6-fluoropiridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-[[2S]-azetidín-2-ilmetil]amino}piridin-2-il y 6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-ilo.

Para W se prefieren los siguientes restos:

15 2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(azetidín-3-ilamino)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-ilo, 5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(azetidín-3-ilamino)piridin-2-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-2-ilo, 6-(morfolín-4-il)-piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo, 6-[1-hidroxietil]piridin-2-ilo, 6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-ilo, 6-ciclopropilpiridin-2-ilo, 6-Metilpiridin-2-ilo y 6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-ilo.

20 Cuando W se refiere a un grupo de fórmula general (IX) y  $m = 1$ , entonces  $R^4$  se encuentra preferentemente en posición orto con respecto a  $R^3$ :



cuando W se refiere a un grupo de fórmula general (X), entonces  $R^4$  es preferentemente un hidrógeno, un alquilo  $C_1-C_3$ , flúor, cloro, bromo, ciano o trifluorometilo.

25 De forma particularmente preferente, W se refiere a un grupo de fórmula general (X), en la que  $R^4$  es un hidrógeno.

Se prefieren en particular para W los siguientes restos:

30 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(azetidín-3-ilamino)piridin-2-ilo, 6-(dimetilamino)-piridin-2-ilo, 6-(morfolín-4-il)piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo, 6-[1-hidroxietil]piridin-2-ilo, 6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-ilo, 6-ciclopropilpiridin-2-ilo, 6-Metilpiridin-2-ilo y 6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-ilo.

Además se prefieren compuestos en los que  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, hidroxil, ciano, alcoxi  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , ariloxi o heteroariloxi.

35 Alcoxi  $C_1-C_6$  en el sentido de  $R^1$  en una forma de realización preferente es un metoxi, etoxi, iso-propoxi o incluso isobutoxi. Alcoxi  $C_1-C_6$  puede estar sustituido una o varias veces, preferentemente con uno o varios halógenos o incluso con un cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido una o varias veces de forma igual o distinta con halógeno.

Cuando  $R^1$  se refiere a un alcoxi  $C_1-C_6$  halogenado una o varias veces, en este caso se prefiere flúor. En el presente caso cabe mencionar en forma ilustrativa trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren muy en particular trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

40 Cuando  $R^1$  se refiere a un resto alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido una o varias veces con cicloalquilo  $C_3-C_8$ , se prefiere un cicloalquilo  $C_3-C_5$ , en particular un resto ciclopropilo. Para esto cabe mencionar a modo de ejemplo un ciclopropilmetoxi.

Cuando  $R^1$  es un resto alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido con un grupo arilo, se prefieren grupos arilo con 6 átomos de carbono por ejemplo un benciloxi.

45 Si  $R^1$  es un resto alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido con un grupo heteroarilo, se prefieren restos heteroarilo de 6 miembros. En este caso cabe mencionar a modo de ejemplo para  $R^1$  un resto pirimidilmetoxi.

Son otras formas de realización preferentes para  $R^1$  en el sentido de alquilo  $C_1-C_6$  metilo o etilo. Si  $R^1$  es un halógeno, entonces se prefieren bromo, flúor o cloro. Se prefiere en particular cloro.

Además  $R^1$  puede ser un resto alquilo  $C_1-C_5$  sustituido con hidroxil. Para esto cabe mencionar en particular 2-hidroxi-propan-2-ilo o 3-hidroxi-pentan-3-ilo. Se prefiere un resto 2-hidroxi-propan-2-ilo.

Cuando R<sup>1</sup> es un halógeno, se prefiere flúor, cloro y bromo. Se prefiere en particular cloro.

También son otro objeto de la presente invención compuestos de la Fórmula general (I), en la que W se refiere a un grupo de la fórmula general (IX) o (X) y R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

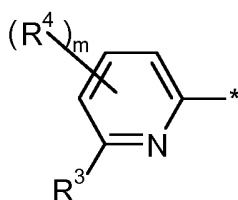
5 Así mismo son objeto de la presente invención compuestos de la Fórmula general (I) en la que W se refiere a un grupo de la fórmula general (IX) o (X) y R<sup>0</sup> representa hidrógeno o metilo.

Así mismo son objeto de la presente invención compuestos de la Fórmula general (I) en la que W se refiere a un grupo de la fórmula general (IX) o (X) y R<sup>13</sup> representa hidrógeno o metilo.

Así mismo son objeto de la presente invención compuestos de la Fórmula general (I) en la que W se refiere a un grupo de la fórmula general (IX) o (X) y n representa 0 o 1.

10 Así mismo son objeto de la presente invención compuestos de la Fórmula general (I) en la que W se refiere a un grupo de la fórmula general (IX) o (X) y R<sup>1</sup> representa hidrógeno, ciano, isopropoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, piridin-2-ilmetoxi, benciloxi, bromo, cloro, etoxi, flúor, hidroxil, metoxi o un 2-hidroxipropan-2-ilo.

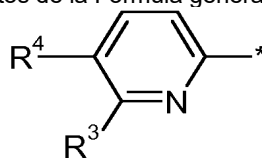
15 Así mismo son objeto de la presente invención compuestos de la Fórmula general (I) en la que W se refiere a un grupo de la fórmula general (IX),



(IX)

en la que m representa 0 o 1, R<sup>3</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido dado el caso una o varias veces con halógeno y/o hidroxil, halógeno, ciano o un resto cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido dado el caso una o varias veces con halógeno y/o hidroxil y R<sup>4</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, flúor, cloro, bromo, ciano o trifluorometilo.

20 Así mismo son objeto de la presente invención compuestos de la Fórmula general (I) en la que W se refiere a un



(X)

grupo de la fórmula general (X),

en donde R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, flúor, cloro, bromo, ciano o trifluorometilo y R<sup>3</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido dado el caso una o varias veces con halógeno y/o hidroxil, halógeno, ciano o un resto cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido dado el caso una o varias veces con halógeno y/o hidroxil.

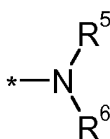
25 Resultan más preferentes compuestos en los que W se refiere a un grupo de la fórmula general (X), en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno y R<sup>3</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> no sustituido o sustituido una o varias veces con hidroxil y/o halógeno.

30 En este caso son muy particularmente preferentes compuestos en los que W se refiere a un grupo de la fórmula general (X), en los que R<sup>4</sup> representa hidrógeno y R<sup>3</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido dado el caso en forma sencilla con hidroxil y/o una a tres veces con flúor.

Para esto se prefieren en particular compuestos en los que R<sup>4</sup> representa hidrógeno y R<sup>3</sup> es un metilo, etilo, trifluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo o 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo.

De forma particularmente preferente R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> un resto trifluorometilo o un ciclopropilo.

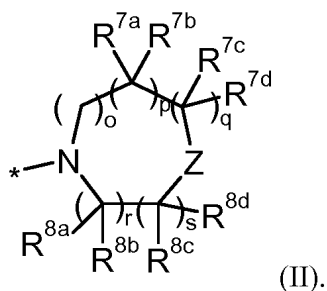
Y se refiere a un resto



35

o a un grupo





Cuando Y representa como se ha descrito anteriormente  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{R}^5$  preferentemente es un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , de forma particularmente preferente un metilo o etilo.

5  $\text{R}^6$  es así mismo un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , que puede estar sustituido dado el caso una o varias veces preferentemente con cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ .

Para  $\text{R}^6$  se prefieren en particular metilo o etilo, que están sustituidos dado el caso con cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ . En este caso se prefiere en particular ciclopropilo.

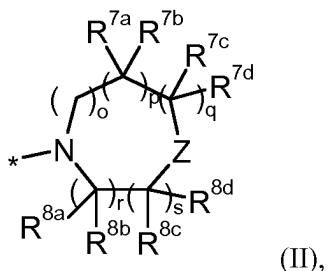
A modo de ejemplo cabe mencionar para esto un ciclopropilmetilo.

10 Son otras formas de realización preferentes para  $\text{R}^6$  cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , heterocicloalquilo, Heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo.

En este caso se prefieren en particular piridacnilo, fenilo, oxazolilo, piperidinilo y ciclohexilo.

En el caso de que Y represente  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , para Y cabe mencionar a modo de ejemplo los siguientes restos: (3-sulfamoilfenil)amino, [(3R)-piperidin-3-ilamino]etilo, 1,2-oxazol-4-ilamino, [3-(dimetilsulfamoil)fenil]amino, [trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil]amino, piridazin-4-ilamino, (ciclopropilmetil)(metil)amino.

15 Cuando Y se refiere a un grupo de fórmula general (II),



con

$o = 0, 1 \text{ o } 2,$

$p = 0, 1, 2 \text{ o } 3;$

20  $q = 0 \text{ o } 1,$  siendo la suma de o, p y

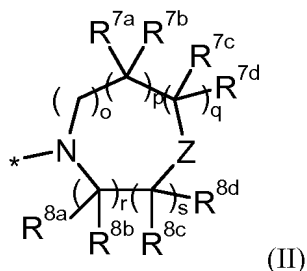
$q = 1, 2 \text{ o } 3;$

y  $r = 0 \text{ o } 1;$

$s = 0 \text{ o } 1;$

Y Z representa  $\text{CR}^9\text{R}^{10}, \text{NR}^{11}, \text{O}, \text{S}$  o  $\text{S(=O)}_2$ , entonces para p se prefiere 0 o 1 o 2.

25 En este caso se prefieren en particular compuestos en los que Y se refiere a un grupo de la fórmula general (II),



en la que

$o = 0, p = 0 \text{ o } 1, q, r \text{ y } s = 1 \text{ y}$

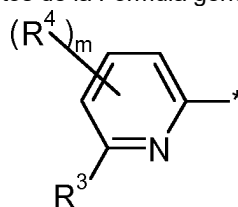
Z representa  $\text{CR}^9\text{R}^{10}, \text{NR}^{11}, \text{O}, \text{S}$  o  $\text{S(=O)}_2$ .

Cuando Y representa un grupo de la fórmula general (II) que se ha mencionado anteriormente, cabe mencionar a modo de ejemplo los siguientes grupos:

4-benzoilpiperazin-1-ilo, 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-piperazin-1-il,4-(metoxiacetil)piperazin-1-il, 4-(2-hidropropan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperazin-1-ilo, 3-(dimetilamino)azetidín-1-ilo, 3-(piperidin-1-il)azetidín-1-ilo, 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-ilo, 4-etil-3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(4-fluorobenzoil)piperazin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-ciclopentil-3-oxopiperazin-1-ilo, 3-oxo-4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperazin-1-ilo, 4-(1-feniletíl)piperazin-1-il]etilo, 4-(piridin-3-ilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-isonicotinoilpiperazin-1-ilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperazin-1-il,4-[2-(metilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-ilo, 4-(pirazin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(1-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 2-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-ilo, 6-acetil-2,6-diazaespiro[3,3]hept-2-ilo, 3-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)etilo, 6-metil-2,6-diazaespiro[3,5]non-2-ilo, 7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 3-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo, 3-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-ilo, 4-[(ciclopropilcarbonil)amino]piperidin-1-ilo, 4-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-1-ilo, 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-piperidin-1-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-ilo, 4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-ilo, 4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-1-ilo, 3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-ilo, 4-(metilsulfonil)piperidin-1-ilo, 4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-ilo, 4-(fenilsulfonil)piperidin-1-ilo, 4-[isonicotinoil(metil)amino]piperidin-1-ilo, 4-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-ilo, 4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)piperazin-1-ilo, 4-[(metoxi-acetil)(metil)amino]piperidin-1-ilo, 4-(ciclohexilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(ciclopropil-amino)-2-oxoetil]piperazin-1-ilo, 2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 4-(1H-pirrol-1-il)piperidin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-propil)piperazin-1-ilo, 4-carbamoilpiperazin-1-ilo, 4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-ilo, 2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-ilo, 4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]piperazin-1-ilo, 4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-carbonil]piperazin-1-ilo, 4-(dietilcarbamoil)piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 4-(2-furilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(3-tienilmetil)piperazin-1-ilo, 4'-metil-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 6-metil-2,6-diazaespiro[3,3]hept-2-ilo, 4-ciclopentilpiperazin-1-ilo, 4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]piperazin-1-ilo, 4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilsulfamoil)piperazin-1-ilo, 4-(piridin-4-il)piperazin-1-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo, {4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil] piperazin-1-ilo,4-(dietilsulfamoil)piperazin-1-ilo, 4-(piridin-3-il)piperazin-1-ilo, 4-(piperidin-1-ilsulfonil)piperazin-1-ilo, 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidin-1-ilo, 4-(ciclobutilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(ciclopentilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-[3-(Metilsulfonil)benzoil]piperazin-1-ilo y 4-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)benzoil]piperazin-1-ilo.

De forma particularmente preferente Y es un 4-metilpiperazin-1-ilo, un 4-etilpiperazin-1-ilo o un morfolin-4-ilo.

Un objeto preferente de la presente invención son compuestos de la Fórmula general (I) en la que W se refiere a un



(IX)

35 grupo de la fórmula general (IX),

en donde

m se refiere a 0 y  $R^2$ ,  $R^0$  así como  $R^{13}$  representan simultáneamente hidrógeno así como  $R^3$  trifluorometilo, etilo, metilo, ciclopropilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo o 1-hidroxietilo; Y se refiere a 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo, n se refiere a 0 y  $R^1$  se refiere a ciclopropilmetoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro, etoxi o metoxi.

40 En este caso de forma particularmente preferente  $R^1$  se refiere a ciclopropilmetoxi, metoxi o etoxi.

En este caso se prefieren en particular compuestos en los que  $R^3$  es un resto trifluorometilo o ciclopropilo.

Así mismo son objeto de la presente invención los siguientes compuestos:

45 N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
6-etil-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
5-fluoro-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
50 N-(2-[2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(2-hidroxi-propan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(2-hidroxi-propan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-

- carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-ciclopropilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(1-hidroxietyl)piridin-2-carboxamida  
 5 N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 6-metil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 3-[[4-({2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo  
 N-(6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 10 N-(6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida  
 3-[[4-({6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo  
 2-(azetidín-3-ilamino)-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 15 N-(6-ciano-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 6'-metil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
 5'-metil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
 4'-metil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
 20 6'-metoxi-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
 6'-acetamido-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6'-nitro-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
 6'-amino-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 25 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 30 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 35 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(morfolín-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(morfolín-4-il)piridin-2-carboxamida  
 40 N-(6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(morfolín-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-benciloxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-isobutoxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-isobutoxi)-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 45 N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidín-1-il]-2-oxoetil]-6-isobutoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil]-6-isobutoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 50 N-(6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidín-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 55 N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(piridín-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-6-(piridín-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidín-1-il]-2-oxoetil]-6-(piridín-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 60 N-(2-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil]-6-(piridín-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-cloro-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 65 4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxilato de etilo  
 N-(6-cloro-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidín-1-il)piperidín-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

- N-(6-cloro-2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- N-(6-cloro-2-{2-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)]piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 5 N-(6-cloro-2-{2-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-cloro-2-{2-oxo-2-[3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-cloro-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 10 N-(6-cloro-2-{2-[4-(2-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-{2-[4-(metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-{2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-etoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-etoxi-2-{2-oxo-2-[il]piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-etoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-etoxi-2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-etoxi-2-{2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-{2-[3-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
6-(azetidin-3-ilamino)-N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxamida  
6-etil-N-(2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)]piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)]piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-chlorpiridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida  
6-amino-N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-metoxipiridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2,4'-bipiridin-6-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-etoxipiridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-etilpiridin-2-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxamida  
N-(2-{2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida

- N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-fluoropiridin-2-carboxamida  
N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-brompiridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(4-fluorobenzoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
5 N-(2-[2-oxo-2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(4-ciclopentil-3-oxopiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-(3-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
10 N-(2-[2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-(piridazin-4-ilamino)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-(1-feniletal)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-(piridin-3-ilcarbonil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
15 N-(2-[2-[4-(isonicotinil)propanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-[2-(metilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
20 N-(2-[2-[4-(1-hidroxi)etil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(6-acetil-2,6-diazaespiro[3.3]hept-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
25 N-(2-[2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.5]non-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[1,4'-bipiperidin-1'-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(4-carbamoil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
30 N-(2-[2-[3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-[(ciclopropilcarbonil)amino]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
35 N-(2-[2-[4-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
40 N-(2-[2-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[3-(dimetilsulfamoil)fenil]amino]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
45 N-(2-[2-(1,2-oxazol-4-ilamino)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(metilsulfonil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
50 N-(2-[2-oxo-2-[3-(sulfamoil)fenil]amino]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-[isonicotinil(metil)amino]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(1,1-dioxidotetrahidrotiopen-3-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
55 N-(2-[2-[4-[(metoxiacetil)(metil)amino]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
4-[[5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino]-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxilato de etilo  
N-(2-[2-[4-(ciclohexilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
60 N-(2-[2-[4-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[2-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-(1H-pirrol-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(3-hidroxi)propil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
65 4-[[5-[[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino]-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxamida  
N-(2-[2-oxo-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

- N-[2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 5 N-(2-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-oxo-2-[4-(2-thienilcarbonil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 10 N-(2-[2-[4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N,N-dietil-4-[[5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino]-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxamida  
 N-(2-[2-oxo-2-(tiomorfolin-4-il)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-oxo-2-[4-(3-thienilmetil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 15 N-(2-[2-[4'-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(6-metil-2,6-diaespiro[3.3]hept-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 20 N-(2-[2-oxo-2-[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(dimetilsulfamoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-oxo-2-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 ácido fórmico-N-(2-[2-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (1:1)  
 25 N-(2-[2-[4-(dietilsulfamoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-oxo-2-[il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-oxo-2-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 30 N-(2-[2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 35 N-(2-[2-[4-etilpiperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil]-6-etoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 40 6-ciclopropil-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 6-(1-hidroxi-etil)-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 6-(azetidín-3-ilamino)-N-(2-[2-[4-benzoilpiperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 45 6-[(azetidín-2-ilmetil)amino]-N-(2-[2-[4-benzoilpiperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)piridin-2-carboxamida  
 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 50 N-(2-[2-[4-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-oxo-2-[(3R)-piperidin-3-ilamino]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 55 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-isopropoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-isopropoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclobutilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 60 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-[3-(metilsulfonil)benzoil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)benzoil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 6-bromo-N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 65 2-(4-metoxifenil)-N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 2-(4-fluorofenil)-N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida

- 5 N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-carboxamida
- 10 2-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida  
N-[6-hidroxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-[6-(benciloxi)-2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida  
6-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
N-(6-(benciloxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
2-(azetidín-3-ilamino)-N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida  
6-acetamido-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
6-(dimetilamino)-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida
- 15 6-(dimetilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
6-acetamido-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
6-(dimetilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-carboxamida
- 20 N-{2-[1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-[6-cloro-2-(2-[[trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil]amino]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
6-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
N-(6-cloro-2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 25 N-(6-cloro-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-cloro-2-[2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]non-7-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-cloro-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 30 N-{2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
6-(difluorometil)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
N-{2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida
- 35 N-{2-[2-(1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 40 6-etil-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
6-isobutil-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo  
5-({[6-metilpiridin-2-il]carbonil}amino)-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-6-carboxilato de metilo  
N-(6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida
- 45 N-(6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(morfolín-4-il)piridin-2-carboxamida  
6-(ciclopropilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
6-(butilamino)-N-(6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida  
6-(isobutilamino)-N-(6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida
- 50 R-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridin-2-carboxamida  
S-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridin-2-carboxamida  
6-(1-hidroxi-etil)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
6-(ciclopropilamino)-N-(6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida
- 55 6-(isobutilamino)-N-(6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
6-(1-hidroxi-etil)-N-(6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-(benciloxi)-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
6-(ciclopropilamino)-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida
- 60 6-(butilamino)-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-[(2-metoxi-etil)amino]piridin-2-carboxamida
- 65 N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida

N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(isobutilamino)piridin-2-carboxamida

5-fluoro-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida

5 N-(6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-(3-Cianpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-(ciclohexilmetoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-(2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

10 N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-(ciclopentiloxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-(cianometoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

15 ácido ((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-6-il)oxi)acético

N-(6-(ciclobutilmetoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

20 N-(6-(3-hidroxi-propoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-(2-hidroxi-propoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-(2-hidroxi-etoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-(2-metoxietoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

25 (2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-6-il)oxi)acetato de etilo  
4-((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-6-il)oxi)butanoato de metilo

Etil-2-((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-6-il)oxi)propanoat

3-metil-2-((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-6-il)oxi)butanoato de etilo

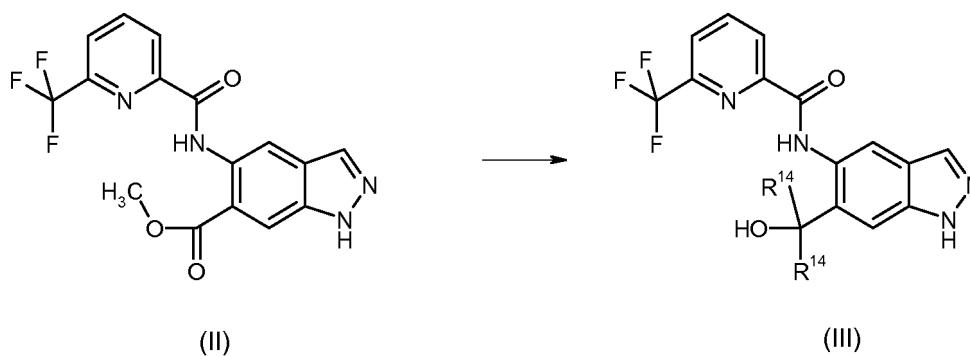
30 ácido 2-((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-6-il)oxi)propanoico

N-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-cloro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(difluorometil)piridin-2-carboxamida

N-(6-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(difluorometil)piridin-2-carboxamida

35 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de productos intermedios de la fórmula general (III) a partir del compuesto de la fórmula (II),



en donde R<sup>14</sup> es metilo o etilo.

40 La reacción del producto intermedio de la fórmula (II) hasta dar los productos intermedios de la fórmula (III) se realiza mediante una reacción de Grignard. Preferentemente se lleva a cabo la reacción de Grignard con bromuro de alquilmagnesio. Para esto se usa preferentemente bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio.

Otro objeto de la invención con ello son productos intermedios de la fórmula general (II), Otro objeto de la invención son también productos intermedios de la fórmula general (III), en la que R<sup>14</sup> representa metilo o etilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) actúan como inhibidores de la IRAK4 cinasa, y muestran un aspecto de acción farmacológico valioso no previsible.

45 Por tanto, aparte de los que se han mencionado anteriormente, otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de distintas enfermedades y estados causados por enfermedad, en particular de enfermedades mediadas por TLR (excepto



TLR3) y/o familia de receptor de IL-1 o enfermedades, cuya patología está mediada directamente por IRAK4. Como enfermedades asociadas a IRAK4 cabe mencionar esclerosis múltiple, aterosclerosis, infarto de corazón, Alzheimer, miocarditis de inducción vírica, gota, psoriasis y artritis.

5 Además se pueden emplear los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por MyD88 y TLR (excepto TLR3). Esto comprende esclerosis múltiple, artritis reumatoide, síndrome metabólico, diabetes, osteoartritis, síndrome de Sjögren, sepsis, Las enfermedades cutáneas tales como psoriasis, dermatitis atópica y acné vulgar, enfermedades pulmonares tales como fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), sarcoidosis e hipertonia pulmonar.

10 A causa del mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de las enfermedades mediadas por TLR enfermedad de Behçet, gota, endometriosis, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso, enfermedad de Still del adulto y enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

15 Además de las enfermedades que ya se han indicado, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para su uso en el tratamiento y/o la prevención de las siguientes enfermedades: enfermedades oculares tales como queratitis, conjuntivitis de origen alérgico, queratoconjuntivitis seca, degeneración macular y uveítis; enfermedades cardiovasculares tales como arterioesclerosis, lesión por reperfusión miocárdica, infarto de miocardio, hipertensión y enfermedades neurológicas tales como Alzheimer, apoplejía y Parkinson.

20 Además, se da la profilaxis y/o el tratamiento de prurito y dolor por los compuestos de acuerdo con la invención. A causa del mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades oncológicas tales como linfomas, leucemia linfática crónica, melanomas y carcinoma de células hepáticas y tumores dependientes de Ras.

25 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que están mediadas por la familia de receptor de IL-1. Estas enfermedades comprenden CAPS (síndrome periódico asociado a criopirina) inclusive FCAS (urticaria por frío familiar), MWS (síndrome de Muckle-Wells), síndrome de NOMID (enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal) y CONCA (síndrome infantil crónico, neurológico, cutáneo, y articular), FMF (fiebre mediterránea familiar), HIDS (síndrome de hiper IgD), TRAPS (síndrome periódico asociado a receptor de factor de necrosis tumoral 1), artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto, enfermedad de Adamantiades-Behçet, artritis reumatoide, osteoartritis, queratoconjuntivitis seca y síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 y las consecuencias de un infarto de miocardio.

30 Las enfermedades pulmonares tales como asma, EPOC, neumonía intersticial idiopática y ARDS, endometriosis, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa están asociadas a una disregulación de la familia de receptor de IL-1 y son adecuadas para el empleo terapéutico y/o profiláctico de los compuestos de acuerdo con la invención.

35 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurológicas mediadas por la familia de receptor de IL-1 tales como ictus, Alzheimer, apoplejía, traumatismo craneoencefálico. enfermedades álgidas tales como dolores por cáncer, dolor postquirúrgico, dolor inducido por inflamación y crónico y enfermedades dermatológicas tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgica.

Se prefiere en particular el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cutáneas inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades oculares, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades por cáncer con los inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la invención.

45 Además es objeto de la presente invención compuestos según la reivindicación 1 para el uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente mencionadas, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

50 En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" indica una inhibición, retraso, detención, mitigación, debilitamiento, limitación, reducción, supresión, represión o curación de una enfermedad, de una dolencia, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud, del despliegue, de la evolución o de la progresión de tales estados y/o de los síntomas de tales estados. El término "terapia" se entiende en este caso como sinónimo con el término "tratamiento".

55 Los términos "prevención", "profilaxis" o "evitación" se usan de forma sinónima en el contexto de la presente invención e indican la evitación o reducción del riesgo de adquirir una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, un despliegue o una progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados, de experimentarlos, de padecerlos o detenerlos.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de una dolencia, de una afección, de una lesión o de un trastorno

de la salud se puede realizar en parte o por completo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear en solitario o, en caso necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades que se han mencionado anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados cabe mencionar en un ejemplo y preferentemente:

en general caben mencionar principios activos tales como sustancias antibacterianas (por ejemplo penicilina, vancomicina, ciprofloxacina), antivíricas (por ejemplo aciclovir, oseltamivir) y antimicóticas (por ejemplo naftifina, nistatina) y gamaglobulinas, compuestos inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimo, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticoesteroides (por ejemplo prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, betametasona), ciclofosfamidias, azatioprina y sulfasalacinas; paracetamol, sustancias antiinflamatorias no esteroideas (AINE) (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac, celecoxib, colchicina).

Para la terapia tumoral cabe mencionar inmunoterapia, sustancias antiproliferativas tales como por ejemplo, pero no en exclusiva, trastuzumab, rituximab, tositumomab, inhibidores de aromatasas (por ejemplo letrozol, anastrozol), antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno), inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo irinotecano, topotecano), inhibidores de topoisomerasas II (por ejemplo daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona), sustancias con actividad de microtúbulos (por ejemplo vinblastina, vincristina), inhibidores de telomerasa (por ejemplo imetelstat), sustancias alquilantes e inhibidores de histona deacetilasas (por ejemplo vorinostat, romidepsina, panobinostat); sustancias, que influyen en los procesos de la diferenciación celular tales como inhibidores de MMP (peptidomiméticos, no peptidomiméticos y tetraciclinas tales como por ejemplo marimastat, BAY 12-9566, BMS-275291, clodronato, prinomastato, doxiciclina), inhibidores de mTOR (por ejemplo sirolimus, everolimus, temsirolimus, zotarolimus), antimetabolitos (por ejemplo metotrexato, 5-fluoruracilo, cladribina, fludarabina), compuestos de platino (por ejemplo carboplatino, cisplatino, cisplatino); compuestos antiangiogénicos (por ejemplo bevacizumab), compuestos antiandrogénicos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), inhibidores de proteosoma (por ejemplo bortezomib, carfilzomib, oprozomib, ONYX0914), agonistas y antagonistas de gonadolibarina (por ejemplo goserelina, triptorelina, degarelix), inhibidores de metionina aminopeptidasa (por ejemplo derivados de bengamida, TNP-470, PPI-2458), inhibidores de heparanasa (por ejemplo SST0001, PI-88); inhibidores frente a proteína Ras modificada genéticamente (por ejemplo inhibidores de farnesil transferasa tales como lonafarnib, tipifarnib), inhibidores de HSP90 (por ejemplo: derivados de geldamicina tales como 17 alilaminogeldanamicina, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), 17-DMAG, hidroclorehidrato de retaspimicina, IPI-493, AUY922, BIIB028, STA-9090, KW-2478), inhibidores de proteína de huso quinesina (por ejemplo SB715992, SB743921, pentamidina/cloropromazina), inhibidores de MEK (proteína cinasa activada por mitógeno cinasa) (por ejemplo trametinib, BAY 86 -9766, AZD6244,), inhibidores de cinasa (por ejemplo: sorafenib, regorafenib, lapatinib, sunitinib, dasatinib, cetuximab BMS-908662, GSK2118436, AMG.706), inhibidores de señal Hedgehog (por ejemplo ciclopamina, vismodegib), inhibidor de BTK (tirosina cinasa de Bruton) (por ejemplo ibrutinib), inhibidor de JAK/pan-JAK (Janus quinasa) (por ejemplo SB-1578, baricitinib, tofacitinib, pacritinib, momelotinib, ruxolitinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348), inhibidor de PI3K (por ejemplo BAY 1082439, BAY 80 -6946, ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, buparlisib, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, idelalisib), inhibidor de SYK (tirosina cinasa de bazo) (por ejemplo fostamatinib, excellair, PRT-062607), bisfosfonato (por ejemplo etridonato, clodronato, tiludronato, pamidronato, ácido alendrónico, ibandronato, risedronato, zoledronato), rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, clorambucilo, fludarabina, dexametasona, cladribina, prednisona.

Para la terapia tumoral también es adecuada una combinación de terapia no medicamentosa tal como quimioterapia, radioterapia o fototerapia, que se acompañan de un tratamiento medicamentoso con los inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la invención o que se complementan después de la finalización de la terapia tumoral no medicamentosa tal como quimioterapia, radioterapia o fototerapia por un tratamiento medicamentoso con los inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la invención.

Los inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la invención, aparte de con los principios activos que ya se han mencionado, se puede combinar también con los siguientes:

principios activos para la terapia del Alzheimer tales como por ejemplo inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo donepecilo, rivastigmina, galantamina, tacrina), antagonistas del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato)-(por ejemplo memantina); L-DOPA/carbidopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), inhibidores de COMT (catecol-O-metiltransferasa) (por ejemplo entacapona), agonistas de dopamina (por ejemplo ropinrol, pramipexol, bromocriptina), inhibidores de MAO-B (monoaminooxidasa-B) (por ejemplo selegilina), anticolinérgicos (por ejemplo trihexifenidil) y antagonistas de NMDA (por ejemplo amantadina) para el tratamiento de Parkinson; interferón beta (IFN-beta) (por ejemplo IFN beta-lb, IFN beta-la Avonex® y Betaferon®), acetato de glatirámico, inmunoglobulina, natalizumab, fingolimod e inmunosupresores tales como mitoxantrona, azatioprina y ciclofosfamida para el tratamiento de la esclerosis múltiple; sustancias para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como por ejemplo simpaticomiméticos beta-2 (por ejemplo salbutamol), anticolinérgicos (por ejemplo glicopirronio), metilxantina (por ejemplo teofilina), antagonistas de receptor de leucotrienos (por ejemplo montelukast), inhibidores de PDE-4 (fosfodiesterasa tipo 4) (por ejemplo roflumilast), metotrexato, anticuerpos IgE, azatioprina y ciclofosfamida, preparados que contienen cortisol; sustancias para el tratamiento de

osteoartritis así como sustancias antiinflamatorias no esteroideas (AINE). Aparte de las dos terapias mencionadas, para enfermedades reumatoide tales como artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil cabe mencionar metotrexato y productos biológicos para la terapia de linfocitos B y linfocitos T (por ejemplo rituximab, abatacept). Sustancias neurotrópicas tales como inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo donepecilo),  
 5 inhibidores de MAO (monoaminooxidasa) (por ejemplo selegilina), interferones y anticonvulsionantes (por ejemplo gabapentina); principios activos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueantes (por ejemplo metoprolol), inhibidores de ACE (por ejemplo benazeprilo), diuréticos (por ejemplo hidroclorotiazida), bloqueantes del canal de calcio (por ejemplo nifedipina), estatinas (por ejemplo simvastatina);  
 10 antidiabéticos tales como por ejemplo metformina y gilbenclamida, sulfonilureas (por ejemplo tolbutamida) y terapia de insulina para el tratamiento de diabetes y síndrome metabólico. Principios activos tales como mesalazina, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato, bacterias probióticas (mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), antibióticos tales como por ejemplo ciprofloxacina y metronidazol, antiarréicos tales como por ejemplo loperamida o laxantes (bisacodilo) para el  
 15 tratamiento de enfermedades intestinales e inflamatorias crónicas. Inmunosupresores tales como glucocorticoides y sustancias antiinflamatorias no esteroideas (AINE), cortisona, cloroquina, ciclosporina, azatioprina, belimumab, rituximab, ciclofosfamida para el tratamiento de lupus eritematoso. A modo de ejemplo pero no en exclusiva inhibidores de calcineurina (por ejemplo tacrolimus y ciclosporina), inhibidores de la división celular (por ejemplo azatioprina, micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, everolimus o sirolimus), rapamicina, basiliximab, daclizumab, anticuerpo anti CD3, globulina anti linfocitos T/globulina anti linfocitos en trasplante de  
 20 órganos. análogos de la vitamina D3 tales como por ejemplo calcipotriol, tacalcitol o calcitriol, ácido salicílico, urea, ciclosporina, metotrexato, efalizumab en enfermedades dermatológicas.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados,  
 25 así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Con este fin se pueden aplicar de la manera adecuada, como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, o a través del oído o como implante o endoprótesis.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en las formas de administración adecuadas.  
 30

Para la administración oral son adecuadas formas de aplicación que funcionan según el estado de la técnica, que ceden de forma rápida y/o modificada los compuestos de acuerdo con la invención, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo con revestimientos gastrorresistentes o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.  
 35

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección y para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.  
 40

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, lingual, comprimidos que van a administrarse por vía sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis.  
 45

Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.  
 50

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede tener lugar de manera en sí conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos excipientes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.  
 55

En general ha resultado ventajoso administrar en la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, con preferencia aproximadamente de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados efectivos. En la administración oral, la dosificación asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia aproximadamente de 0,01 a 20 mg/kg y de forma muy particularmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello, dado el caso, puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, a saber, dependiendo del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo, en el que se realiza la aplicación. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos debe sobrepasarse el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable dividir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, siempre que no se indique lo contrario, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquidas/líquidas hacen referencia respectivamente al volumen.

### **Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención**

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se aclara mediante los siguientes esquemas de síntesis.

Los intermedios 0 reivindicados en el esquema de síntesis 1 se pueden preparar de forma análoga a instrucciones de la bibliografía y de patente por ejemplo a partir de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehídos 4-sustituidos o 2-cloro-5-nitrobenzaldehídos o están disponibles en el mercado. Para la preparación se hacen reaccionar 2-fluoro-5-nitrobenzaldehídos 4-sustituidos con hidrazina (J. Med. Chem., 2013, 56, 4343). Los 5 nitro indazoles (intermedios 0) producidos se pueden reducir por ejemplo con paladio sobre carbón mediante hidrogenación (documentos US201228984, WO200671940, US2003153596, EP2045253) o transferhidrogenación (Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 5520) o mediante reacción con hierro (J. Chem. Soc., 1955, 2412) o cloruro de estaño(II) (Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 2115, documento US201215962) hasta dar los correspondientes 5-aminoindazoles. Los intermedios 1a se pueden hacer reaccionar hasta dar los intermedios 1b. El resto R<sup>2</sup> se puede introducir por diferentes vías, por ejemplo a través de una alquilación con halogenuros de alquilo (Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 4801) o sulfonatos de alquilo o a través de una aminación reductora mediante reacción con aldehídos (documento WO2009102498) o cetonas (documento EP140325). Como agentes reductores se pueden emplear distintos donadores de hidruro tales como por ejemplo borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o trisacetoxiborohidruro sódico. Como alternativa también existe la posibilidad de acilar en primer lugar el nitrógeno anilínico del intermedio 1a mediante el uso de un halogenuro de acilo o un anhídrido de ácido carboxílico y reducir después la amida mediante el uso de un agente reductor adecuado hasta dar la amina correspondiente, por lo que obtienen así mismo intermedios 1b. Como agentes reductores se pueden emplear por ejemplo tetrahidruro de litio-aluminio (J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1384), borano como complejo con dimetilsulfuro (Synthetic Communications, 1991, 21, 1579) o tetrahidrofurano (Org. and Biomol. Chem., 2012, 10, 8692) o bis(2-metoxietoxi)aluminio hidruro de sodio (documento WO200873461). Los intermedios 1a y 1b se pueden dotar en el nitrógeno anilínico de un grupo protector conocido y descrito en la bibliografía (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3ª edición revisada (9 de febrero de 2005), Thieme, capítulo 8; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4ª edición (8 de diciembre de 2006), Wiley-Interscience, capítulo 7); por lo que se obtienen los intermedios 2. Como grupo protector se prefiere el grupo *tert*-butiloxicarbonilo (grupo protector BOC). La incorporación del grupo protector BOC se realiza preferentemente con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamino o trietilamina.

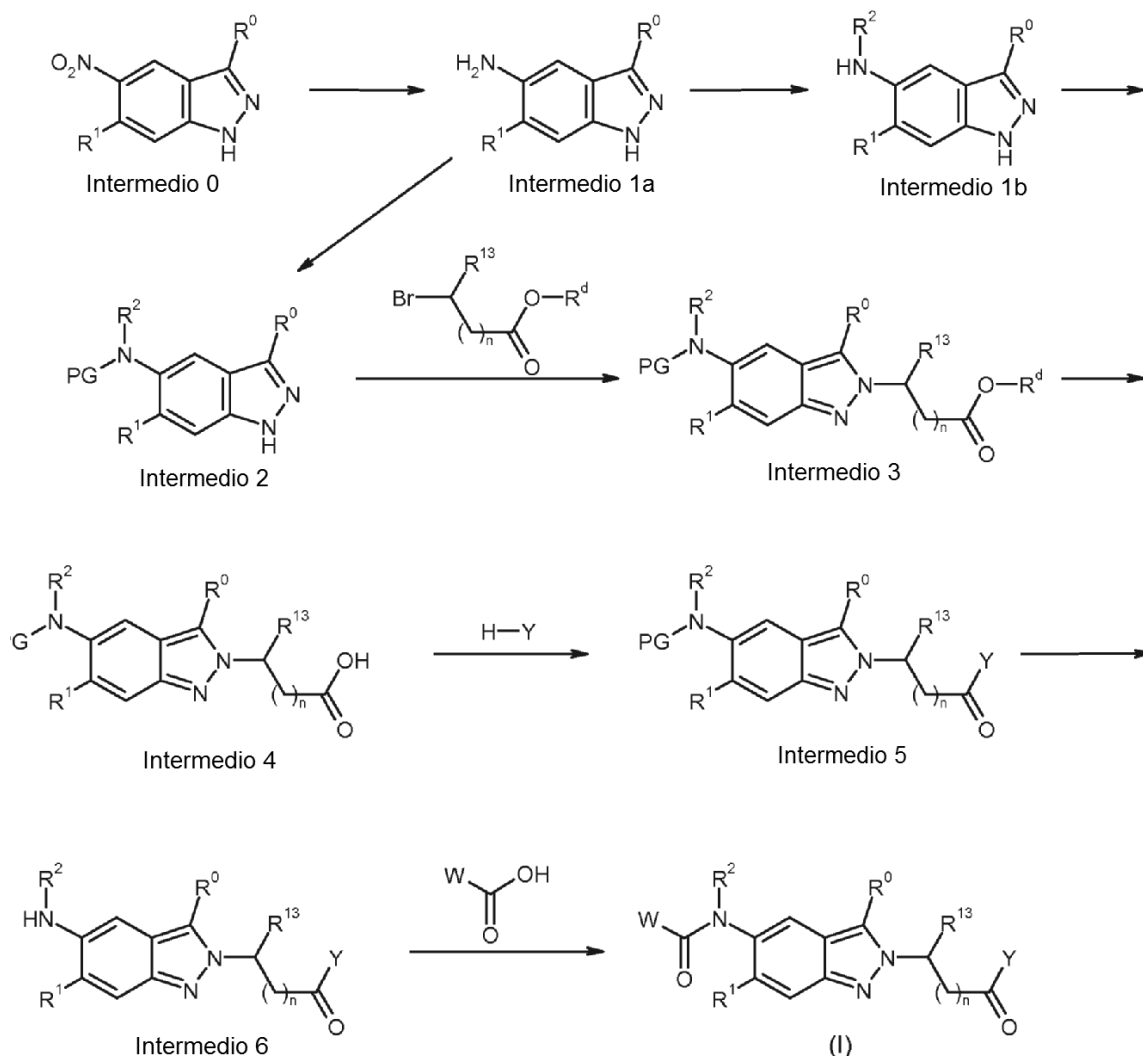
Los intermedios 2 se pueden hacer reaccionar con ésteres de ácido carboxílico halogenados en la zona de ácido carboxílico tales como por ejemplo bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, bromoacetato de *tert*-butilo, bromoacetato de bencilo, 3-bromopropanoato de etilo o 2-bromopropanoato de etilo en condiciones básicas hasta dar una mezcla de los correspondientes compuestos de indazol 1- y 2- alquilados regioisoméricos (Organic Letters, 2009, 11, 5054; documento WO200474284; documento US2009286800; documento WO200919167; documento WO201297744; J. Med. Chem., 2007, 50, 3101; Molecules, 2006, 11, 86). En este caso se prefiere la reacción con *N,N*-diciclohexilmetilamina en tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida entre 25 °C y 100 °C (J. Org. Chem. 2006, 71, 5392). Así mismo se prefiere la reacción en presencia de carbonato de potasio en *N,N*-dimetilformamida. Las mezclas de los compuestos de indazol 1- y 2-alquilados regioisoméricos se pueden separar mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa, por lo que se pueden obtener los compuestos de indazol 2-alquilados (intermedios 3).

La reacción de los intermedios 3 hasta dar los intermedios 4 se puede producir en condiciones conocidas (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3ª edición revisada (9 de febrero de 2005), Thieme, capítulo 6; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4ª edición (8 de diciembre de 2006), Wiley-Interscience, capítulo 5; documento WO200919167 A1). En este caso se prefiere la saponificación con hidróxido de litio o hidróxido de litio monohidrato en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (J. Med. Chem., 2012, 55, 1318, Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 7113). dado el caso se puede añadir también etanol o metanol.

Los intermedios 4 se pueden hacer reaccionar con aminas hasta dar los correspondientes intermedios 5. En este caso se pueden emplear distintos reactivos de acoplamiento conocidos en la bibliografía (Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol.3 - Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, capítulo 12 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606). Se prefiere el empleo de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en combinación con 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato (documento WO2012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093).

Los intermedios 5 obtenidos de este modo se pueden hacer reaccionar hasta dar los intermedios 6. La escisión del grupo protector en el nitrógeno anilínico se puede llevar a cabo en condiciones de reacción conocidas (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3ª edición revisada (9 de febrero de 2005), Thieme, capítulo 8; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4ª edición (8 de diciembre de 2006), Wiley-Interscience, capítulo 7). Se prefiere la escisión del grupo protector de *tert*-butiloxicarbonilo con ácido trifluoroacético en diclorometano (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 6274; J. Med. Chem., 2008, 51, 1904; documento WO201353051).

Los intermedios 6 se pueden hacer reaccionar con ácidos carboxílicos heterocíclicos hasta dar los compuestos de la fórmula general (I) con ayuda de los reactivos de acoplamiento conocidos por la bibliografía ya mencionados en la preparación de los intermedios 5. También en este caso se prefiere el empleo de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en combinación con 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato (documento US2006194801).

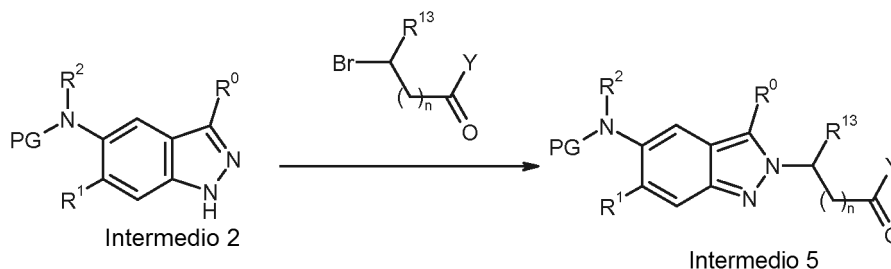


#### Esquema de síntesis 1:

(PG significa grupo protector; R<sup>d</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bencilo)

Como alternativa se pueden obtener los intermedios 5 también directamente a partir de los intermedios 2 como se aclara en el esquema de síntesis 1a. Como reactivo se usan amidas de ácido carboxílico halogenadas. Las

condiciones de reacción son idénticas a las de la preparación del intermedio 3 a partir del intermedio 2. Se prefiere la reacción con 2-bromoacetamidas en presencia de la base N,N-diciclohexilmetilamina. Se prefiere en particular la reacción con 2-bromo-1-(morfolin-4-il)etanon.



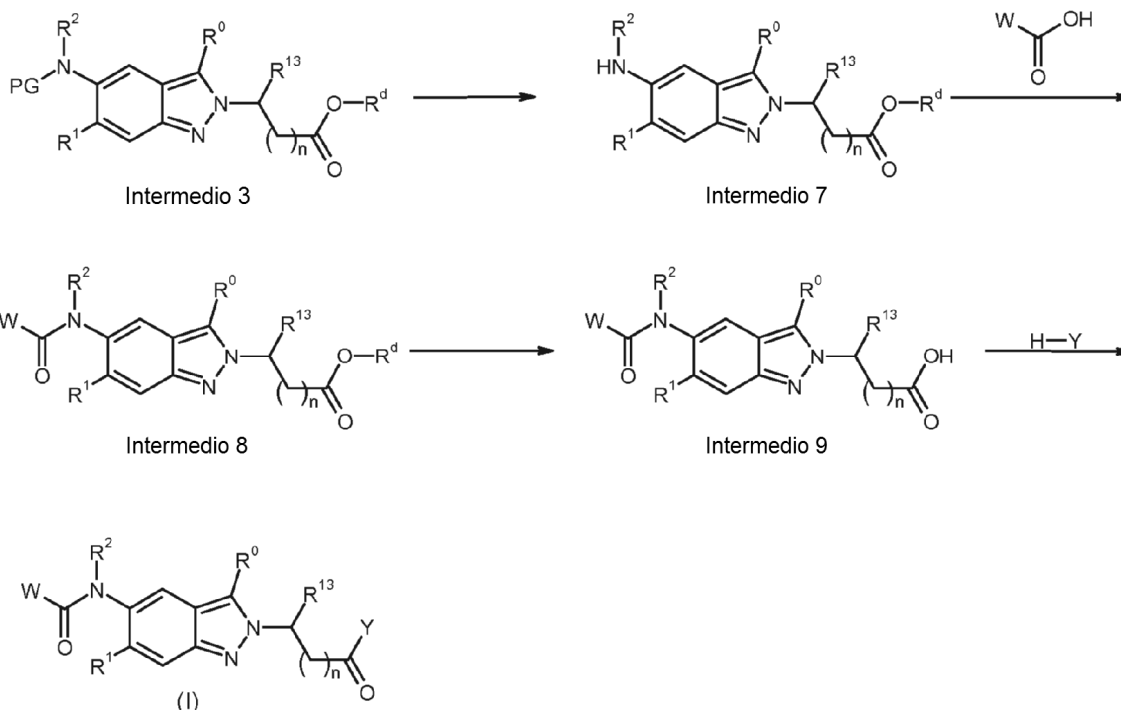
5

Esquema de síntesis 1a:

Como se aclara en el esquema de síntesis 2, los intermedios 3 se pueden hacer reaccionar también en primer lugar hasta dar los intermedios 7 (J. Am. Chem. Soc., 2009, 131,3342; EP2522657. Cuando PG significa *tert*-butiloxycarbonilo, se emplea preferentemente ácido trifluoroacético en diclorometano (documento WO201062171). Los intermedios 7 se pueden hacer reaccionar con ácidos carboxílicos heterocíclicos hasta dar los intermedios 8. En este caso se usan reactivos de acoplamiento como en el esquema de síntesis 1. Como reactivo de acoplamiento se emplea preferentemente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en combinación con 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato. Los intermedios 8 se pueden saponificar de forma análoga al esquema de síntesis 1, prefiriéndose la saponificación con hidróxido de litio o hidróxido de litio monohidrato en una mezcla de tetrahidrofuran y agua. dado el caso se puede añadir también etanol o metanol. Los intermedios 9 formados de este modo se pueden hacer reaccionar hasta dar los compuestos de la fórmula general (I). El acoplamiento con amina se realiza de forma análoga al esquema de síntesis 1 mediante el empleo de reactivos de acoplamiento conocidos por la bibliografía. El uso de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en combinación con 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato se prefiere.

10

15



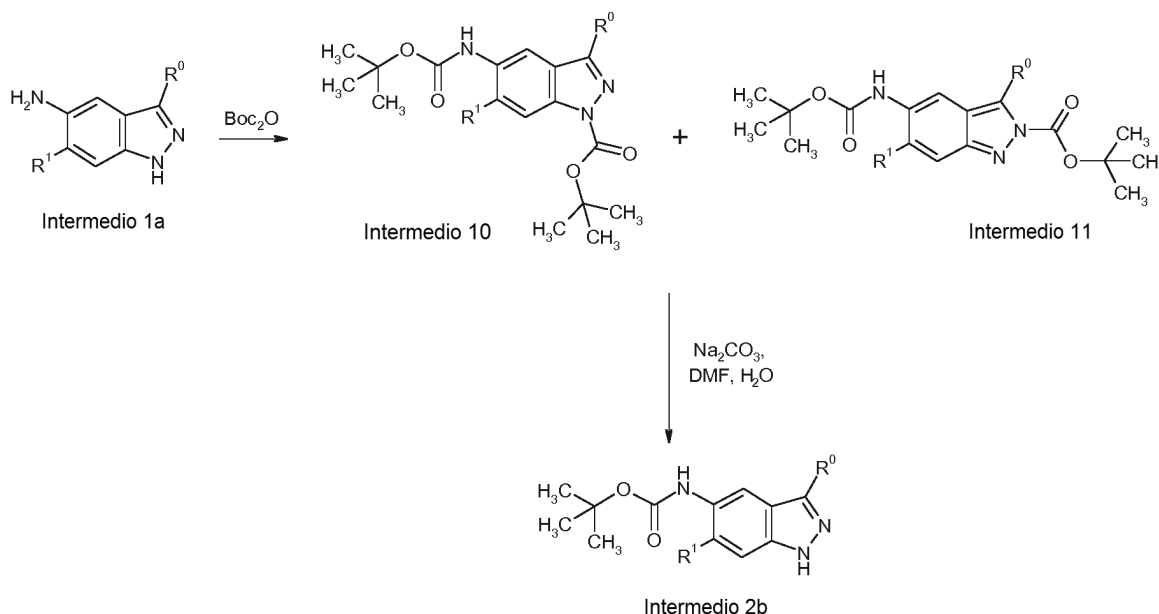
Esquema de síntesis 2:

(PG significa grupo protector; R<sup>d</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bencilo)

20

Los intermedios 2b se pueden preparar como se aclara en el esquema de síntesis 3. Mediante reacción de los intermedios 1a con un exceso de dicarbonato de di-*tert*-butilo se obtiene una mezcla de los intermedios 10 y 11, que se pueden saponificar selectivamente en las posiciones 1 o 2, por lo que se obtienen los intermedios 2b. La escisión se lleva a cabo preferentemente con carbonato de sodio en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua entre 50 °C

y 100 °C durante 12 - 36 h (Tet. Lett., 2006, 47, 8575).

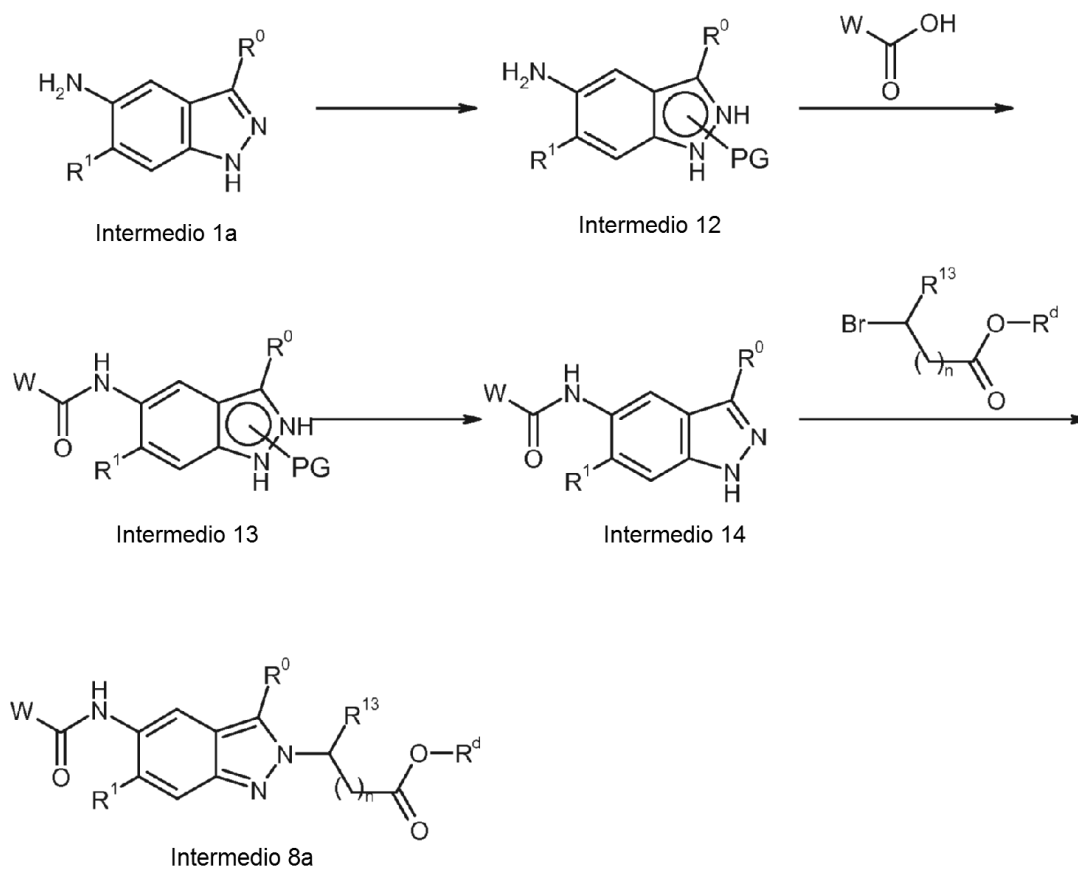


### Esquema de síntesis 3:

Los intermedios 8a se pueden preparar como se describe en el esquema de síntesis 4 partiendo de los intermedios 1a por ejemplo con el significado  $R^1 = \text{Cl}$  en una secuencia de síntesis de varios pasos. Para esto se protege en primer lugar uno de los átomos de nitrógeno en el anillo de indazol, preferentemente el átomo de nitrógeno en la posición 1 (documento WO200958924). Como grupo protector se prefiere el grupo *tert*-butiloxicarbonilo (grupo protector BOC). La incorporación del grupo protector BOC se realiza preferentemente con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamino o trietilamina.

Los intermedios 12 se pueden acilar en las condiciones de acoplamiento que se han mencionado anteriormente con ácidos carboxílicos heterocíclicos, por lo que se obtienen los intermedios 13. Se prefiere el empleo de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en combinación con 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato;

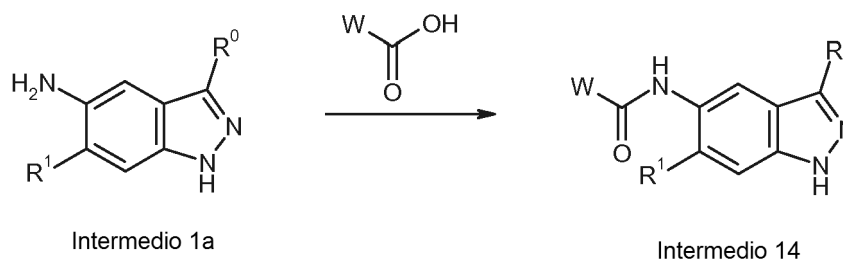
El grupo protector de los intermedios 13 en el anillo de indazol se puede escindir por condiciones de reacción conocidas en la bibliografía (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3ª edición revisada (9 de febrero de 2005), Thieme, capítulo 8; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, 4ª edición (8 de diciembre de 2006), Wiley-Interscience, capítulo 7). Se prefiere el empleo de ácido trifluoroacético en diclorometano, para escindir un grupo protector BOC. Los intermedios 14 se pueden hacer reaccionar hasta dar una mezcla de los correspondientes compuestos de indazol 1- y 2- alquilados regioisoméricos. Mediante separación de los regioisómeros se obtienen los derivados de indazol 2- alquilados deseados (intermedios 8a) (J. Org. Chem. 2006, 71, 5392). A este respecto se usan las condiciones de reacción como en la preparación de los intermedios 3 a partir de los intermedios 2 (esquema de síntesis 1). Se prefiere el empleo de *N,N*-diciclohexilmetilamina en tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

Esquema de síntesis 4:

(PG significa grupo protector;  $\text{R}^d$  significa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o bencilo)

Los intermedios 14 se pueden preparar en algunos casos también como se ha descrito en el esquema de síntesis 5. Los intermedios 1a se acilan con regioselectividad en el nitrógeno anilínico con ácidos carboxílicos heterocíclicos. En este caso se usan los reactivos de acoplamiento que se han mencionado anteriormente. Se prefiere la combinación de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato con el uso de trietilamina como base (documento EP1403255; WO2005 82890; documento US2006194801; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3550).

5

Esquema de síntesis 5:

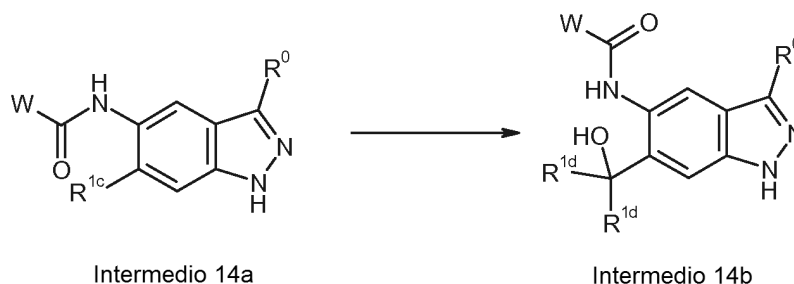
De acuerdo con el esquema de síntesis 5-1 se pueden obtener a partir de valores intermedios 14a con el significado  $\text{R}^{1c} = -\text{CO}_2\text{Me}$  o  $-\text{CO}_2\text{Et}$ , preferentemente  $-\text{CO}_2\text{Me}$ , con ayuda de una reacción de Grignard (Organikum, 19ª edición, Johann Ambrosius Barth Leipzig, página 515 - 520) mediante el uso de bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio o cloruro de etilmagnesio e intermedios 14b con el significado  $\text{R}^{1d} = -\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  o  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$ . La reacción con bromuro de metilmagnesio se prefiere para obtener intermedios con el significado  $\text{R}^{1d} = -\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ . Los intermedios con la fórmula 14b se pueden hacer reaccionar entonces de forma análoga al esquema de síntesis 4 y entonces de acuerdo con el esquema de síntesis 2 hasta dar los compuestos de acuerdo con la invención con el significado  $\text{R}^1 = -\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  o  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$ . Como alternativa y preferentemente, los intermedios 14b se pueden hacer reaccionar también mediante reacción con 2-cloroacetamidas o 2-bromoacetamidas hasta dar compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) con el significado  $\text{R}^1 = -$

10

15



$C(CH_3)_2OH$  o  $-C(CH_2CH_3)_2OH$ . A este respecto se pueden usar condiciones de reacción como en el esquema de síntesis 1a. Se prefiere el empleo de *N,N*-diciclohexilmetilamina en tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida. Se prefiere en particular el uso de 2-bromo-1-(morfolin-4-il)etanona.



Intermedio 14a

Intermedio 14b

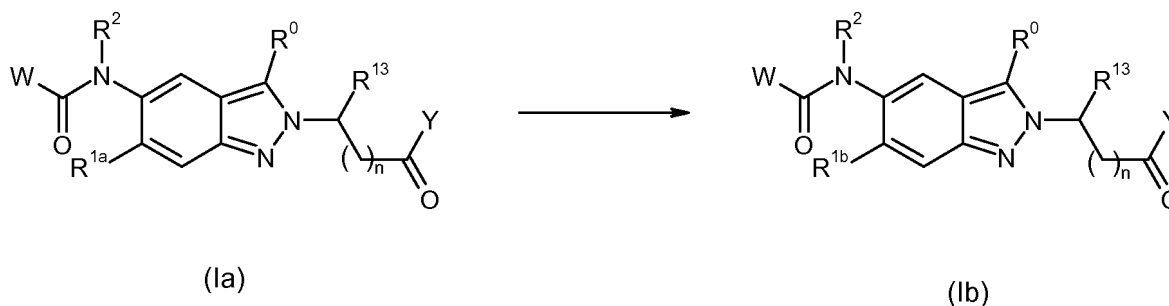
Esquema de síntesis 5 -1:

( $R^{1c}$  significa  $-CO_2Me$  o  $-CO_2Et$ )

$R^{1d}$  significa metilo o etilo)

- Un subconjunto de los compuestos de acuerdo con la invención se puede preparar como se aclara en el esquema 6.
- 5 Los reactantes de la fórmula general (1a) se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de paladio con un compuesto organometálico, que transfiere el resto  $R^{1b}$ . El resto  $R^{1b}$  se refiere a alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo, cicloalquil- $C_3-C_8$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo  $C_1-C_4$  o heteroarilalquilo  $C_1-C_4$  de 5 o 6 miembros, que puede estar
- 10 sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxil protegido, halógeno, ciano,  $C(=O)OR^a$ ,  $S(=O)_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$  protegido,  $NHR^a$  protegido o  $N(R^a)R^b$ . Para la reacción se pueden usar las reacciones de acoplamiento conocidas mediante el uso de compuestos de organomagnesio (reacción de Kumada: J. Organomet. Chem., 2002, 653, 288; Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, 2002, 1, 335; Top. Curr. Chem., 2002, 219, 1), compuestos de organoboro (reacción de Suzuki: Pure Appl. Chem., 1985, 57, 1749; Chem. Rev., 1995, 95, 2457; Advances in Metal-Organic Chemistry, 1998, 6, 187; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004, 43, 2201, Top. Curr. Chem., 2002, vol. 219, 248), compuestos de organoestaño (reacción de Stille: Angew. Chem., 1986, 98, 504; Synthesis, 1992, 803; Org. React., 1997, 50, 1; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004, 43, 4704; J. Organomet. Chem., 2002, 653, 50) o compuestos de organozinc (Negishi-Reaktion: Acc. Chem. Res., 1982, 15, 340; Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions, F. Diedrich, P. J. Stang, Wiley-VCH, 1998, 1; Aust. J. Chem. 2004, 57, 107; Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, E.-I. Negishi, Y. Dumond, 2002, Vol. 1, 767) en presencia de un compuesto de paladio (por ejemplo acetato de paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, alilcloro(1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), de un ligando (por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil, trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 2-diciclohexilfosfina-2', 4', 6'-trisisopropilbifenil, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, 2-(diciclohexilfosfina)3,6-dimetoxi-2', 4', 6'-trisisopropil-1, 1'-bifenilo, 1,1'-bis(di-*o*-tolilfosfina)ferroceno) en un disolvente (por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, tolueno, xilol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter de *tert*-butil-metilo) con una base (por ejemplo *tert*-butanolato de sodio, *tert*-butanolato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de potasio, fosfato tripotásico, carbonato de cesio) a una temperatura de 40-200 °C. La temperatura depende también del disolvente. Como alternativa a los compuestos de paladio que se han mencionado anteriormente se pueden emplear también otros compuestos de paladio, que representan los denominados precatalizadores (por ejemplo cloro[2-(diciclohexilfosfina)-3,6-dimetoxi-2', 4', 6'-trisisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) o (cloruro de 2-(diciclohexilfosfina)-2', 4', 6'-trisisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)). Preferentemente se emplean para las reacciones tetraquis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio(II) con 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo o 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o alilcloro(1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno)paladio. Se prefiere en particular el empleo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Los restos  $R^a$  y  $R^b$  en este caso pueden adoptar las
- 35 definiciones descritas en la fórmula general (I). En el caso de que los electrófilos lleven funciones hidroxil protegidas  $NH_2$  o  $NHR^a$  protegido, en una etapa de síntesis adicional según un procedimiento habitual y descrito en la bibliografía se puede volver a escindir este grupo protector (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3ª edición revisada (9 de febrero de 2005), Thieme; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4ª edición (8 de diciembre de 2006), Wiley-Interscience).
- 40 En el caso de que  $R^{1b}$  represente cianuro, se puede realizar la reacción de los reactantes de la fórmula general (1a) en presencia de uno de los compuestos de paladio que se han descrito anteriormente y en presencia de cianuro de zinc en uno de los disolventes que se han descrito anteriormente a una temperatura de 40 - 200 °C. El calentamiento de la mezcla de reacción se puede realizar en este caso mediante calentamiento térmico o en el microondas. El empleo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de 150 °C en el microondas en este caso se prefiere en particular.
- 45 Adicionalmente se puede producir también una reacción de los reactantes de la fórmula general (1a) con aminas primarias o secundarias o con alcóxidos (reacción de Buchwald-Hartwig: Chemtracts: Inorg. Chem., 1996, 8, 1; Curr. Org. Chem. 1997, 1, 287; Synlett 1997, 329; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37, 2046; Pure Appl. Chem. 1999, 71, 1425; Top. Curr. Chem. 2002, 219, 131), por lo que se pueden obtener compuestos de la fórmula general (1b)

con  $R^{1b} = NHR^a, NR^aR^b, NHC(=O)R^a$  o  $OR^a$ . La reacción se realiza en presencia de un compuesto de paladio (por ejemplo acetato de paladio(II), tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0)), de un ligando (por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-diclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropilbifenil, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2-(diclohexilfosfino) 3,6-dimetoxi-2', 4', 6'-triisopropilbifenil, 1,1'-bifenilo, 1,1'-bis(di-*o*-tolilfosfino)ferroceno) en un disolvente (por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, tolueno, xilol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter de *terc*-butil-metilo) con una base (por ejemplo *terc*-butanolato de sodio, *terc*-butanolato de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio) a una temperatura de 40-200 °C. La temperatura depende también del disolvente. Como alternativa a los compuestos de paladio que se han mencionado anteriormente se pueden emplear también otros compuestos de paladio, que representan los denominados precatalizadores (por ejemplo cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) o (cloruro de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)). La reacción con los precatalizadores mencionados en último lugar a este respecto se prefiere.



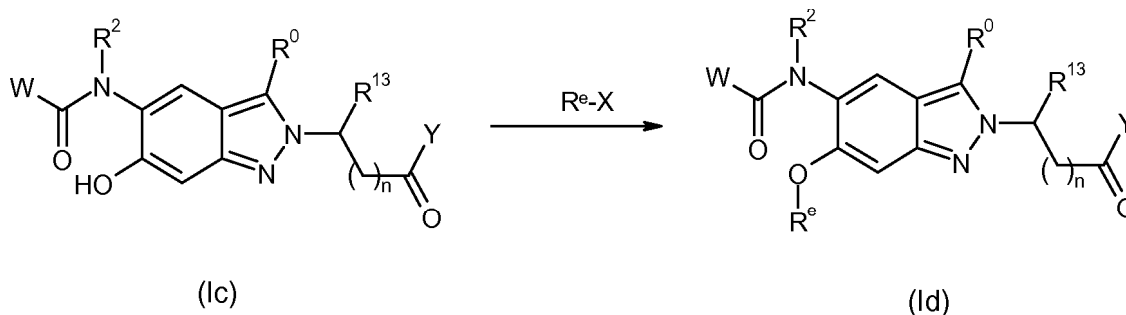
#### Esquema de síntesis 6:

( $R^{1a}$  significa cloro, bromo, yodo, [(trifluorometil)sulfonyl]oxi o [(nonafluorobutil)sulfonyl]oxi.  $R^{1b}$  se refiere a alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo, cicloalquil- $C_3-C_8$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo  $C_1-C_4$  o heteroarilalquilo  $C_1-C_4$  de 5 o 6 miembros, que puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxil protegido, halógeno, ciano,  $C(=O)OR^a$ ,  $S(=O)_2-C_1$ -alquilo  $C_6$ ,  $NH_2$  protegido,  $NHR^a$  protegido o  $N(R^a)R^b$ , b) cianuro, c)  $NHR^a$ ,  $NR^aR^b$ ,  $NHC(=O)R^a$  o  $OR^a$ .)

Un subconjunto de los compuestos de acuerdo con la invención se puede preparar como se representa en el esquema de síntesis 7, al hacerse reaccionar reactantes de la fórmula general (Ic) con  $R^e-X$  electrófilos tales como halogenuros de alquilo, sulfonatos de alquilo, halogenuros de arilo, sulfonatos de arilo, hetarilhalogenuros o hetarilsulfonatos. X tiene el significado de cloro, bromo, yodo,  $O(S=O)_2NH_3$ ,  $O(S=O)_2C_6H_4CH_3$  o  $O(S=O)_2CF_3$ , representando X preferentemente cloro, bromo o yodo y de forma particularmente preferente bromo.

$R^e$  se refiere a alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo, cicloalquil- $C_3-C_8$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo  $C_1-C_4$  o heteroarilalquilo  $C_1-C_4$  de 5 o 6 miembros, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxil, (dado el caso protegido), halógeno, ciano,  $C(=O)OR^a$ ,  $S(=O)_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$  protegido,  $NHR^a$  protegido o  $NR^aR^b$ . Los restos  $R^a$  y  $R^b$  en este caso pueden adoptar las definiciones descritas en la fórmula general (I). En el caso de que los electrófilos lleven funciones hidroxil protegidas  $NH_2$  o  $NHR^a$  protegido, en una etapa de síntesis adicional según un procedimiento habitual y descrito en la bibliografía se puede volver a escindir este grupo protector (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3ª edición revisada (9 de febrero de 2005), Thieme; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4ª edición (8 de diciembre de 2006), Wiley-Interscience). Si  $R^e-X$  tiene el significado halogenuro de alquilo o sulfonato de alquilo, se pueden usar bases adaptadas tales como por ejemplo *terc*-butanolato de sodio, *terc*-butanolato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de potasio, fosfato tripotásico, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio (documento WO2003101379 A2; Bioor. Med. Chem., 2008, 16, 1966; J. Med. Chem., 2012, 55, 7141). Además se pueden usar otros aditivos tales como por ejemplo yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de cesio para la alquilación. La reacción con halogenuros de arilo activados, sulfonatos de arilo, halogenuros de hetarilo o sulfonatos de hetarilo (restos de atracción de electrones o heteroátomos en posición orto y/o para con respecto al halogenuro o sulfonato) se puede realizar mediante una sustitución aromática nucleófila en el halogenuro de arilo activado, sulfonatos de arilo, halogenuros de hetarilo o sulfonatos de hetarilo, pudiendo emplearse así mismo bases adecuadas tales como por ejemplo *terc* butanolato de sodio, *terc*-butanolato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de potasio, fosfato tripotásico, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio para la reacción (documento WO200795124 A2, EP2103620 A1). Además, la arilación o heteroarilación de los reactantes de la fórmula general (Ic) en el esquema de síntesis 7 se puede llevar a cabo mediante reacción con halogenuros de arilo, sulfonatos de arilo, halogenuros de hetarilo o sulfonatos de hetarilo con ayuda de un catalizador de metal de transición conocido en la bibliografía a base de cobre (por ejemplo yoduro de cobre(I), óxido

de cobre(I), acetato de cobre(II)) (Russ. Chem. Rev., 1974, 43, 1443; Tetrahedron, 2000, 56, 5054; Synlett, 2003, 2428; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2003, 42, 5400; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004, 43, 1043) o paladio (por ejemplo acetato de paladio(II), Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)) (Acc. Chem. Res., 1998, 31,852; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37, 2046; Top. Cur. Chem., 2002, 219, 131) en presencia de una base adecuada (por ejemplo *tert* butanolato de sodio, *tert*-butanolato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de potasio, fosfato tripotásico, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio) y de un ligando (por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 1,1'-bis(di-*o*-tolilfosfina)ferroceno, 1,3-di-*tert*-butil-2-cloro-1,3,2-diazafosfolidina, 2'-(diclohexilfosfina)-N,N-dimetilbifenil-2-amina) en un disolvente (por ejemplo N,N-dimetilformamida, tolueno, xilol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, metiléter de *tert* butilo) a una temperatura de 40-200 °C. Preferentemente, los 6-hidroxiindazoles se hacen reaccionar con halogenuros de alquilo con el uso de carbonato de potasio como base y N,N-dimetilformamida como disolvente. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente durante 1 - 24 horas a 70 - 150 °C en el microondas.



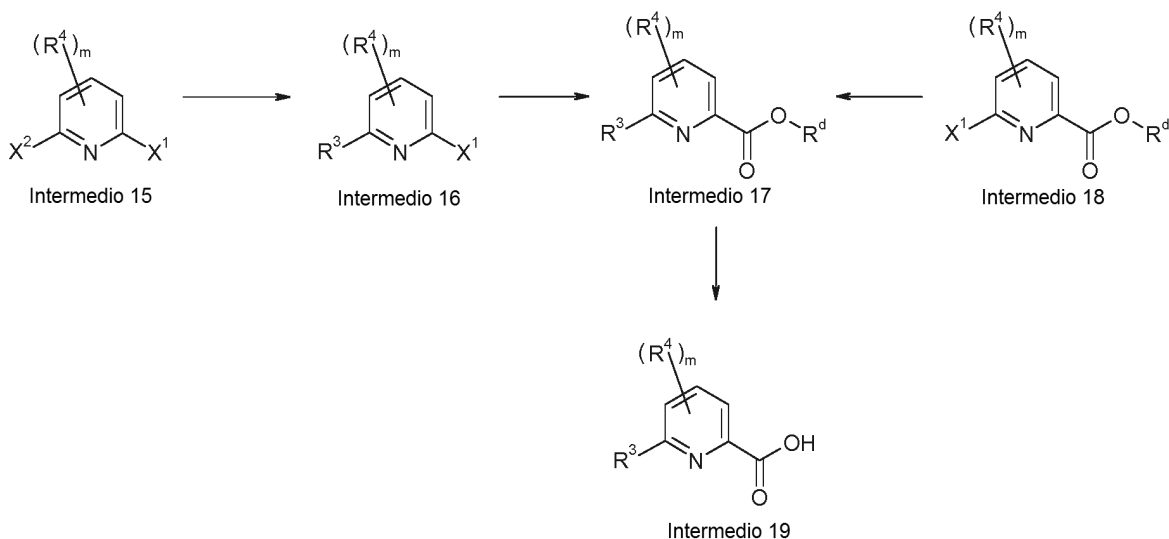
#### Esquema de síntesis 7:

(R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5 o 6 miembros, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, (dado el caso protegido), halógeno, ciano, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-alquilo C<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub> protegido, NHR<sup>a</sup> protegido o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.)

Los ácidos piridin carboxílicos (intermedio 19) usados como material de partida para la síntesis de un subconjunto de los compuestos de acuerdo con la invención están disponibles en el mercado o se pueden preparar por vías conocidas por la bibliografía de acuerdo con el esquema de síntesis 8. Algunos de los intermedios 19 se pueden preparar partiendo de ésteres de ácido carboxílico (intermedio 17) mediante saponificación o, en el caso de que se trate de un éster de *tert*-butilo, mediante reacción con un ácido tal como por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético. dado el caso, los intermedios 19 se pueden preparar como sales (por ejemplo como sal de potasio). Los intermedios 17 están disponibles en el mercado, se pueden preparar por vías conocidas por la bibliografía o están disponibles a partir de los intermedios 16, que como X<sup>1</sup> llevan un cloro, bromo o yodo, mediante una reacción en una atmósfera de monóxido de carbono dado el caso a sobrepresión en presencia de un ligando fosfina como por ejemplo 1,3-bis(difenilfosfina)propano, de un compuesto de paladio, como por ejemplo acetato de paladio (II) y de una base como por ejemplo trietilamina con adición de etanol o metanol en un disolvente como por ejemplo dimetilsulfóxido. El resto R<sup>3</sup> se refiere en este caso a ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>sustituido o no sustituido, o se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo, espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>. En el caso particular de que R<sup>3</sup> represente alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido o no sustituido, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> o N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, R<sup>3</sup> puede introducirse mediante calentamiento de los intermedios 15 dihalogenados correspondientes, en los que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se refieren independientemente entre sí a cloro, bromo o yodo, con alcoholes o aminas por lo que se obtienen los intermedios 16. En el caso de que R<sup>3</sup> se refiera a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido; (Eur. J. of Org. Chem., 2002, 327), o se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo, espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> o cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, R<sup>3</sup> puede incorporarse mediante reacción de los intermedios 15 con compuestos organometálicos correspondientes. A este respecto se consideran compuestos de organolitio (Green Chemistry, 2011, 13, 1110), compuestos de organomagnesio o compuestos de organocobre (Angew. Chem., 2013, 125, 6397). En el caso de restos R<sup>3</sup> sustituidos con amino o hidroxilo, el grupo funcional lleva un grupo protector conocido en la bibliografía y según el punto de vista del experto adecuado en el compuesto organometálico (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3ª edición revisada (9 de febrero de 2005), Thieme; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4ª edición (8 de diciembre de 2006), Wiley-

Interscience). Este grupo protector se puede volver a escindir en una etapa de síntesis adicional según un procedimiento habitual y descrito en la bibliografía (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3ª edición revisada (9 de febrero de 2005), Thieme; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4ª edición (8 de diciembre de 2006), Wiley-Interscience). Como alternativa, el resto R<sup>3</sup> se puede incorporar también a través de un acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio (Pure Appl. Chem., 1985 , 57, 1749; Chem. Rev., 1995 , 95 , 2457; Advances in Metal-Organic Chemistry, 1998 , 6 , 187; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004 , 43, 2201, Top. Curr. Chem., 2002, vol. 219, 248), cuando R<sup>3</sup> representa un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 miembros. A este respecto, R<sup>3</sup> se incorpora a través de un compuesto de organoboro correspondiente en presencia de un compuesto de paladio (por ejemplo acetato de paladio(II), tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0), tetraquis(trifenilfosfina)paladio), de un ligando (por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-diclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropilbifenil, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2-diclohexilfosfino) 3,6-dimetoxi-2', 4', 6'-triisopropilbifenil, 1,1'-bifenilo, 1,1'-bis(di-*o*-tolilfosfino)ferroceno) en un disolvente (por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo tolueno, xilol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, metanol, etanol, agua) con una base (por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato tripotásico, fluoruro de potasio, hidróxido de sodio) y dado el caso adición de cloruro de litio a una temperatura de 25 - 200 °C. El empleo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio se prefiere.

Los intermedios 17 se pueden preparar como alternativa también a partir de los intermedios 18. Para la incorporación del resto R<sup>3</sup> se usa la reacción de Suzuki que se ha descrito anteriormente con los correspondientes compuestos de organoboro.



#### Esquema de síntesis 8:

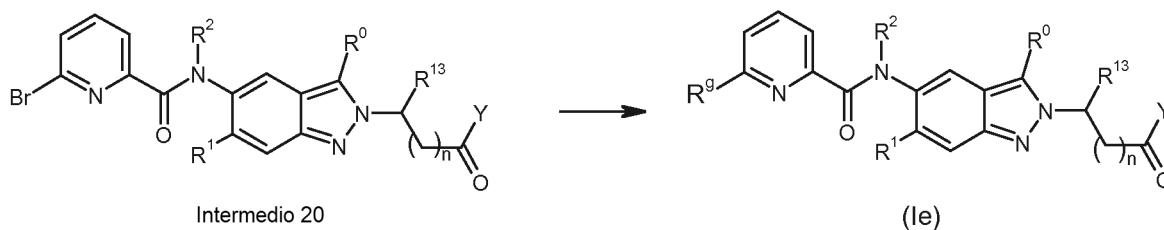
(X<sup>1</sup> representa cloro, bromo o yodo.

X<sup>2</sup> representa cloro, bromo o yodo.

R<sup>d</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bencilo.

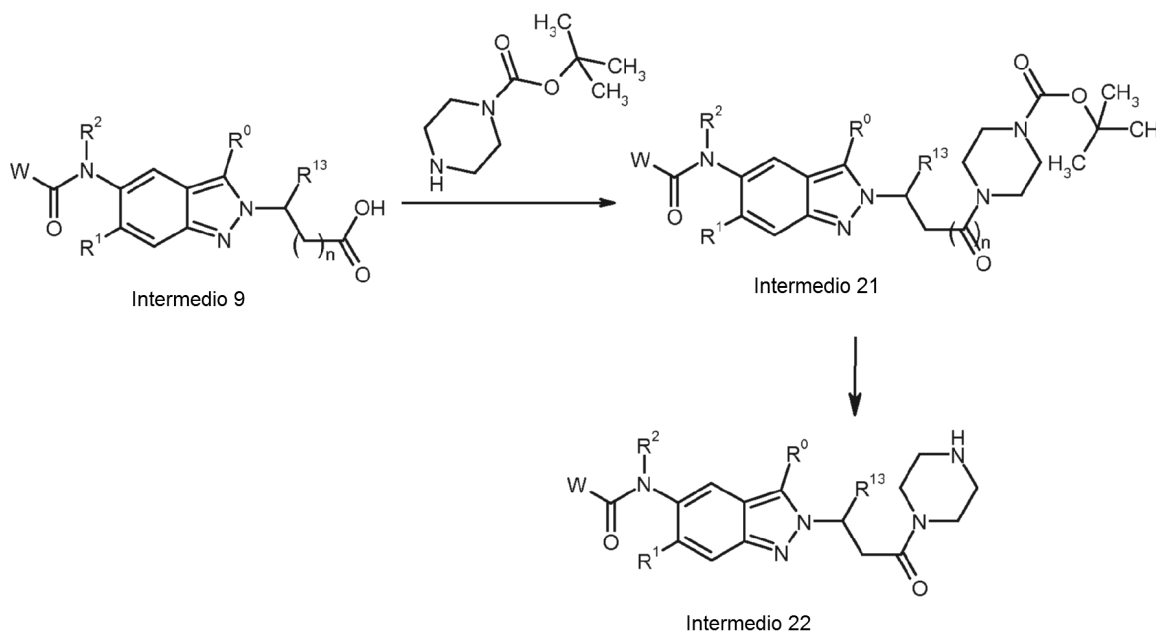
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m tienen las definiciones descritas en la fórmula general (I).)

De acuerdo con el esquema de síntesis 9 los intermedios 20 que se pueden preparar según el esquema de síntesis 2, en el marco de una reacción de Negishi (Acc. Chem. Res., 1982 , 15 , 340; Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions, F. Diedrich, P. J. Stang, Wiley-VCH, 1998, 1; Aust. J. Chem. 2004 , 57, 107; Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, E.-I. Negishi, Y. Dumond, 2002, Vol. 1, 767) con reactivos de alquiltzinc primarios y secundarios en presencia de un catalizador de paladio, por lo que se puede preparar un subconjunto (Ie) de los compuestos de acuerdo con la invención con el significado R<sup>9</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> primario o secundario. Se prefiere la reacción con dietiltzinc o bromuro de 2-metilpropiltzinc.

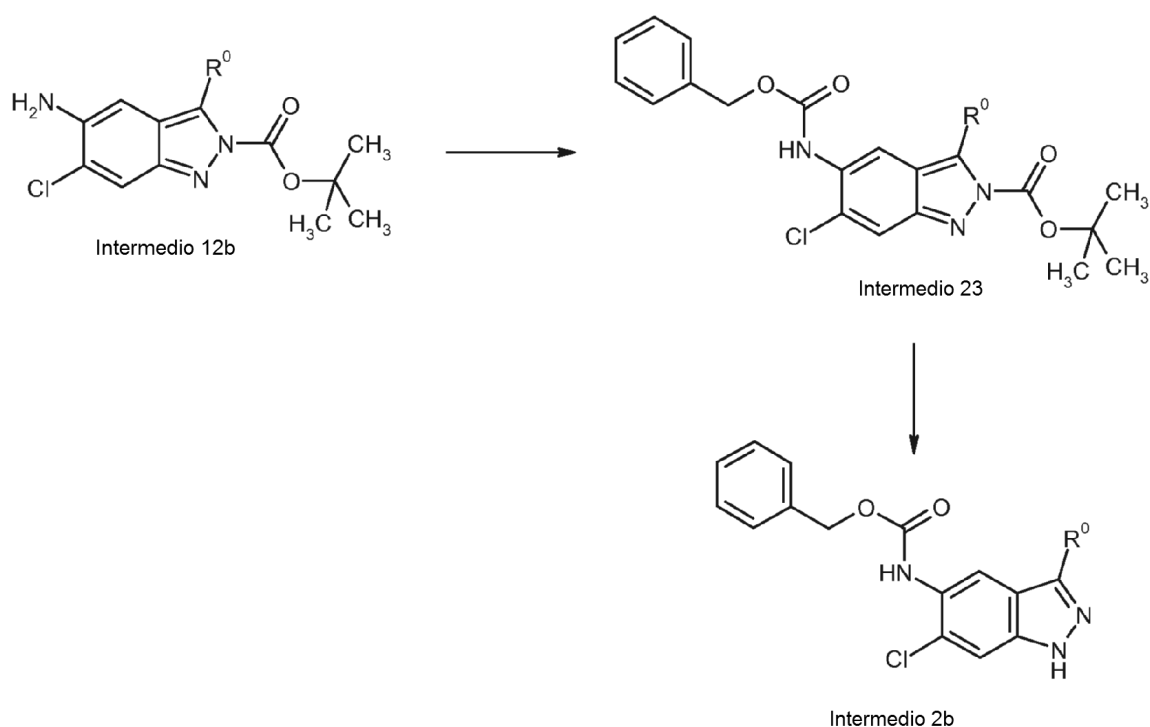
Esquema de síntesis 9:

(R<sup>9</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> primario o secundario)

5 Se pueden obtener otros intermedios según el esquema de síntesis 10: los intermedios 9 se pueden hacer reaccionar en el marco de un acoplamiento de amida como se describe en el esquema de síntesis 1 hasta dar los intermedios 21. Se prefiere el empleo de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en combinación con 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato. Los intermedios 21 se pueden hacer reaccionar entonces mediante reacción con ácido trifluoroacético hasta dar los intermedios 22, que se pueden hacer reaccionar en el marco de una reacción de acoplamiento de amida de forma análoga a los procedimientos descritos en el esquema de síntesis 1 hasta dar los compuestos de ejemplo.

Esquema de síntesis 10:

10 se pueden obtener intermedios del tipo 2b según el esquema de síntesis 11: los intermedios 12b se hacen reaccionar con carbonoclorhidrato de bencilo y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en THF para obtener los intermedios 23. La reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano conduce entonces a los intermedios 2b, que entonces se siguen haciendo reaccionar de acuerdo con el esquema de síntesis 1 hasta dar los compuestos de acuerdo con la invención.



Esquema de síntesis 11:

## abreviaturas

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazolhidrato
UPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
DAD	detector de serie de diodos
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ELSD	detector de dispersión de luz de evaporación
IEN	ionización por electrón de nebulización
SQD	detector de cuadrupolo sencillo
PTFE	politetrafluoroetileno
KPG	aparato de vidrio de precisión de núcleo giratorio
SV	volumen de columna
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
PG	Protecting group, grupo protector
LG	Leaving group, grupo saliente

## Procedimientos

Procedimientos de HPLC analíticos:

Método A1: UPLC (ACN-HCOOH):

- 5 instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,1 % en volumen de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min 99 % de B, caudal 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; exploración de DAD: 210-400 nm; ELSD.

Procedimiento A2: UPLC (ACN-NH<sub>3</sub>):

- 10 instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoníaco (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min

99 % de B, caudal 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; exploración de DAD: 210-400 nm; ELSD.

Método A3: (EM-CL)

5 instrumento: Agilent 1290 Infinity LC; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,05 % en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % en volumen de ácido fórmico; gradiente: 0-1,7 min 2-90% de B, 1,7-2,0 min 90% de B, caudal 1,2 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; exploración de DAD: 190 - 390 nm; EM: Agilent TOF 6230.

Método A4: (EM-CL)

10 instrumento: Waters Acquity; columna: Kinetex (Phenomenex), 50x2 mm; eluyente A: agua + 0,05 % en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % en volumen de ácido fórmico; gradiente: 0-1,9 min 1-99 % de B, 1,9-2,1 min 99 % de B, caudal 1,5 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 0,5 µl; exploración de DAD: 200 - 400 nm.

procedimientos de HPLC preparativa:

15 Método P1: sistema: sistema de autopurificación de Waters: bomba 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; columna: XBrigde C18 5 µm 100x30 mm; eluyente: A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-8 min 10-100% de B, 8-10 min 100% de B, caudal: 50 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; solución: máx. 250 mg / max. 2,5 ml DMSO o. DMF; inyección: 1 x 2,5 ml; detección: intervalo de exploración de DAD 210-400 nm; EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z.

20 Método P2: sistema: sistema de autopurificación de Waters: bomba 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100; columna: XBrigde C18 5 µm 100x30 mm; eluyente: A: agua + 0,2% en volumen de amoniaco (32%), eluyente B: metanol, gradiente: 0-8 min 30-70% de B; caudal: 50 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detección: intervalo de exploración de DAD 210-400 nm; EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z. ELSD.

25 Método P3: sistema: Labomatic, bomba: HD-5000, recogedor de fracción: LABOCOL Vario-4000, detector UV: Knauer UVD 2,1S; columna: XBrigde C18 5 µm 100x30 mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoniaco (25%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1 min 15 % de B, 1-6,3 min 15-55% de B, 6,3-6,4min 55-100% de B, 6,4-7,4min 100% de B, caudal: 60 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; solución: máx. 250 mg / 2 ml DMSO; inyección: 2 x 2 ml; detección: UV 218 nm; software: SCPA PrepCon5.

Método P4: sistema: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA 5 µm 250x20 mm; eluyente A: metanol, eluyente B: etanol; gradiente: isocrático 50 % de B; caudal: 15 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detección: UV 254 nm

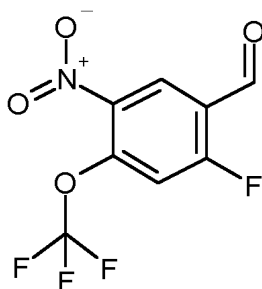
30 Método P5: sistema: Labomatic, bomba: HD-5000, recogedor de fracción: LABOCOL Vario-4000, detector UV: Knauer UVD 2,1S; columna: columna: Chromatorex RP C18 10 µm 125x30 mm, eluyente: A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 - 15 min 65 - 100 % de B, caudal: 60 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; solución: máx. 250 mg / 2 ml DMSO; inyección: 2 x 2 ml; detección: UV 254 nm; software: SCPA PrepCon5.

35 microondas

CEM Discover S-Class; automuestreador: CEM Explorer; software: CEM Synergy; Procedimiento: modo de calentamiento dinámico, 300 W, máx. 18 bar.

### Intermedios

2-fluoro-5-nitro-4-(trifluorometoxi)benzaldehído



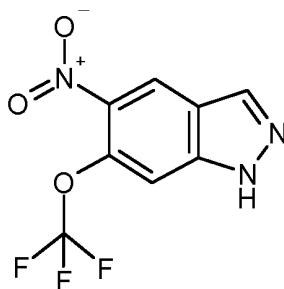
40 20,9 g (100,4 mmol) de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzaldehído se disolvieron en 100 ml de ácido sulfúrico (W=96 %) y se refrigeraron en un matraz de tres bocas con agitador KPG, embudo de goteo y termómetro interno a -15 °. A esta solución se añadieron gota a gota en el intervalo de 60 min el ácido nítrico preparado previamente y enfriado

(28 ml de ácido sulfúrico (w=96 %) en 14 ml de ácido nítrico (w=65 %)). A este respecto, la temperatura interna se movió entre -15 °C y -12 °C. Después de que hubiera finalizado la adición gota a gota, se siguió agitando durante otra hora (temperatura interna a -13 °C). La mezcla de reacción se puso sobre hielo y se extrajo tres veces con en cada caso 150 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio., se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 25,4 g (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,34 (dd, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

#### Intermedio 0-2

5-nitro-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol



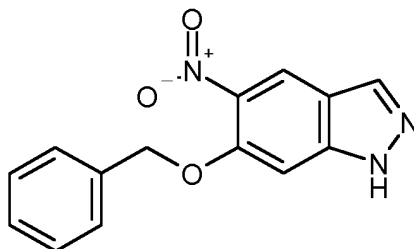
25,4 g (100,4 mmol) 2-fluoro-5-nitro-4-(trifluorometoxi)benzaldehído se dispusieron en 200 ml de etanol absoluto y se mezclaron con 25 ml (513,6 mmol) de hidrazinahidrato. La solución se coloreó con un color oscuro. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se puso sobre 1,4 l de agua y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. El precipitado se aspiró y se lavó tres veces con respectivamente 40 ml de agua. El sólido obtenido se secó durante una noche en la estufa de secado al vacío a +50 °C. Se obtuvieron 19,4 g (78 % del valor teórico) del compuesto del título. EM-UPLC (procedimiento A1): R<sub>t</sub> = 1,03 min

EM (IENpos): m/z = 248 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,86 (s, 1 H), 8,46(s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 13,87 (s. a., 1 H).

#### Intermedio 0 -3

6-(benciloxi)-5-nitro-1H-indazol



20,0 g (111,6 mmol) de 5-nitro-1H-indazol-6-ol (n.º de CAS 1082041-56-2) se dispusieron 750 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 13,9 ml (134,0 mmol) de alcohol bencílico y 35,1 g (134,0 mmol) de trifenilfosfina. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 26,03 ml (134,0 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación durante 24 h a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se concentraron. El residuo se recogió en diclorometano, se añadió Isolute® HM-N (Biotage) y se adsorbió con concentración sobre Isolute. El Isolute se puso sobre un cartucho preequilibrado con hexano (750 g; KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; caudal: 200 ml/min; gradiente: isocrático 88:12 (1 SV), 88:12->20:80 (10 SV), isocrático 20:80 (2 SV)). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y se secaron. Se obtuvieron 18,908 g (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1): R<sub>t</sub> = 1,09 min

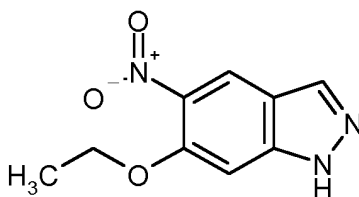
EM (IENpos): m/z = 270 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 5,35 (s, 2 H), 7,25 - 7,57 (m, 6 H), 8,20(s, 1 H), 8,45(s, 1 H), 13,38 (br. s., 1 H).

#### Intermedio 0 -4

6-etoxi-5-nitro-1H-indazol





100 mg (0,56 mmol) de 5-nitro-1H-indazol-6-ol (n.º de CAS 1082041-56-2) se dispusieron en 668 µl de N,N-dimetilformamida y se mezclaron con 93 mg (0,67 mmol) de potasio y 54 µl (0,67 mmol) de yodoetano. La solución se calentó durante 1 h a 60 °C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se filtraron a través de un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se recogió en diclorometano, se añadió Isolute® HM-N (Biotage) y se adsorbió con concentración sobre Isolute. El isolute se puso sobre un cartucho preequilibrado con hexano (25 g; KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; caudal: 25 ml/min; gradiente: isocrático 88:12 (1 SV), 88: 12->0:100 (10 SV), isocrático 0:100 (2 SV)). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y se secaron. Se obtuvieron 89 mg (77% del valor teórico) del compuesto del título.

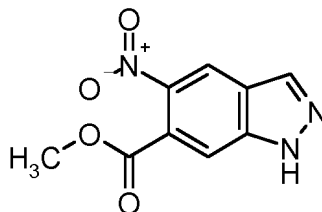
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,89$  min

EM (IENpos):  $m/z = 208$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 1,37$  (s, 3 H), 4,23 (c, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 13,31 (br. s., 1 H).

#### Intermedio 0 -5

metil-5-nitro-1H-indazol-6-carboxilato



4,60 g (26,1 mmol) de 6-carboxilato de metil-1H-indazol se disolvieron en 120 ml de ácido sulfúrico (W=96 %) y se enfriaron en un matraz de tres bocas con agitador KPG, embudo de goteo y termómetro interno a -15 °C. A esta solución se añadió gota a gota en el intervalo de 15 minutos el ácido de nitración preparado anteriormente y refrigerado (9,2 ml de ácido sulfúrico (w=96 %) en 4 ml de ácido nítrico (w=65 %)). A este respecto, la temperatura interna se movió entre -15 °C y -12 °C. Después de que hubiera finalizado la adición gota a gota, se siguió agitando durante otra hora (temperatura interna a -5 °C). La mezcla de reacción se puso sobre hielo, se aspiró y precipitó lo producido, se lavó con agua y se secó en la estufa de secado a 50 °C con vacío. Se obtuvieron 5,49 g (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

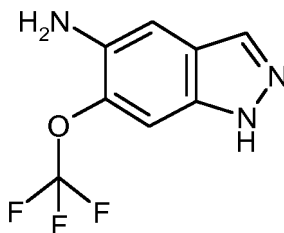
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,21$  min

EM (IENpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,85$  (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,79 - 7,91 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 12,84 (s. a., 1 H).

#### Intermedio 1 -1

6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-5-amina



10,0 g (40,5 mmol) de 5-nitro-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol (intermedio 0-2) se disuelven en 400 ml de metanol. Después se desgasificó y se lavó con nitrógeno (el procedimiento se repitió dos veces). Se añadieron 2,48 g (2,0 mmol) de paladio sobre carbón activado. El matraz se expuso al vacío y se enjuagó con hidrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 h a temperatura ambiente a presión normal de hidrógeno. La mezcla de reacción de filtró a través de un filtro de PTFE con celite y se concentró. Se obtuvieron 7,2 g (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

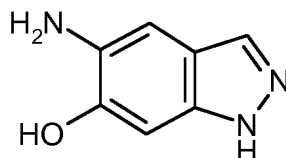
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,75$  min

EM (IENpos):  $m/z = 218$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 4,91$  (s, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 12,72 (s. a., 1 H).

### Intermedio 1 -2

5 5-amino-1H-indazol-6-ol



De forma análoga el intermedio 1-1 se disolvieron 6,5 g (36,3 mmol) de 5-nitro-1H-indazol-6-ol (n.º de CAS 1082041-56-2) en 1,5 l de metanol y se hidrogenaron con 193 mg (1,8 mmol) de paladio sobre carbón activado durante 5 h a 25 °C a presión normal de hidrógeno. Se obtuvieron 5,28 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

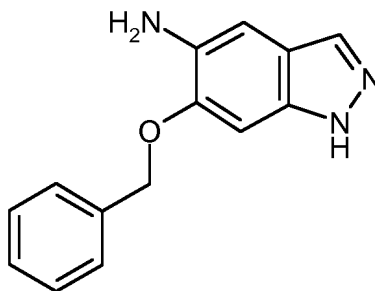
10 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,26$  min

EM (IENpos):  $m/z = 150$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,37$  (s. a., 2 H) 6,71 - 6,78 (m, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 12,17 (s. a., 1 H).

### Intermedio 1 -3

6-(benciloxi)-1H-indazol-5-amina



15

185 g (68,7 mmol) de 6-(benciloxi)-5-nitro-1H-indazol (intermedio 0-3) se disolvieron en 500 ml de etanol y se dispusieron en un matraz de tres bocas de 1 l con agitador KPG y el refrigerador de reflujo y se mezclaron con 100 ml de agua. A continuación se añadieron 19,2 g (343,5 mmol) y 1,84 g (34,35 mmol) de cloruro de amonio. La suspensión marrón se calentó durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se refrigeró mediante un baño de agua a 25 °C y se filtró a través de celite (filtrado claro). La torta de filtro se lavó con etanol. El filtrado se concentró, hasta que todavía estaban presentes aproximadamente 200 ml de disolvente. La mezcla de reacción se puso sobre 2 l de agua. La suspensión se refrigeró y el precipitado producido a continuación se aspiró. La torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso 150 ml de agua y dos veces con en cada caso 100 ml de éter de dietilo. El precipitado se secó durante 5 h a 50 °C en la estufa de secado al vacío y se hidrogenó posteriormente con 193 mg (1,81 mmol) de paladio sobre carbón activado durante 5 h a 25 C a presión normal de hidrógeno. Se obtuvieron 15,28 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,66$  min

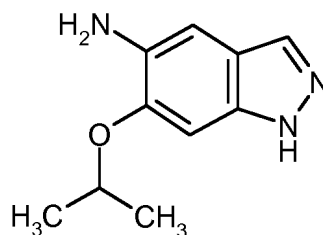
EM (IENpos):  $m/z = 240$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,54$  (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,22 - 7,45 (m, 3 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 12,43 (br. s., 1 H).

30

### Intermedio 1 -4

6-isopropoxi-1H-indazol-5-amina



35 10 g (45,2 mmol) de 6-isopropoxi-5-nitro-1H-indazol (n.º de CAS 1082041-56-2) se disolvieron en 200 ml de etanol y se hidrogenaron con 1,20 g (1,13 mmol) de paladio sobre carbón activado durante 24 h a 25 °C con presión normal

de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con agua y se concentró al filtrado. El residuo se disolvió inicialmente con algo de etanol en el baño de ultrasonidos, se añadió éter de dietilo y se digirió adicionalmente en el baño de ultrasonidos. El sólido se aspiró y se lavó con algo de éter de dietilo y hexano, obteniéndose 4,69 g (54 %) de producto. El filtrado se concentró y se puso sobre un cartucho SNAP de Biotage preequilibrado con hexano (100 g); KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 90: 10->35:65 (9,2 SV), isocrático 35:65 (1 SV)). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y el residuo se digirió con una mezcla de hexano y diclorometano (2:1) en el baño de ultrasonidos. El sólido producido se retiró mediante filtración. Se obtuvieron

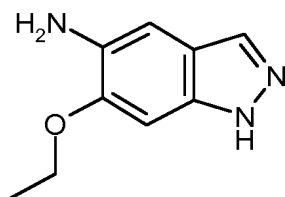
5 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,75$  min

EM (IENpos):  $m/z = 192$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,31$  (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 4,57 - 4,68 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 12,34 (br. s., 1 H).

### Intermedio 1 -5

15 6-etoxi-1H-indazol-5-amina



De forma análoga al intermedio 1-1 se disolvieron 65 mg (0,31 mmol) de 6-etoxi-5-nitro-1H-indazol (intermedio 0-4) en 4,1 ml de metanol y se hidrogenó con 33 mg (0,03 mmol) de paladio sobre carbón activado durante 5 h a 25 °C a presión normal hidrógeno. Se obtuvieron 54 mg (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

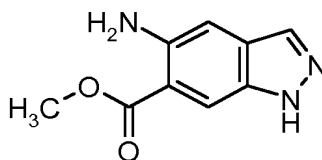
20 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,64$  min

EM (IENpos):  $m/z = 178$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,40$  (t, 3 H), 4,07 (c, 2 H), 4,47 (br. s., 2 H), 6,81 (s, 2 H), 7,65 (s, 1H), 12,39 (br. s., 1 H).

### Intermedio 1 -6

25 6-carboxilato de metil-5-amino-1H-indazol



De forma análoga al intermedio 1-1 se disolvieron 5,48 g (24,8 mmol) de 6-carboxilato de metil-5-nitro-1H-indazol (intermedio 0-9) en 293 ml de metanol y se hidrogenaron con 1,32 g (1,24 mmol) de paladio sobre carbón activado durante 3 h a 25 °C a presión normal hidrógeno. Se obtuvieron 4,52 g (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

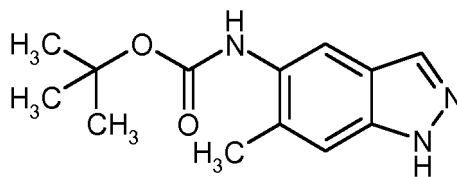
30 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,75$  min

EM (IENpos):  $m/z = 222$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,85$  (s, 3 H), 6,05 (br. s., 2 H), 6,99 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 12,83 (s. a., 1 H).

### Intermedio 2 -1

(6-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo



10,3 g (70,0 mmol) de 6-metil-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS: 81115-45-9) se suspendieron en 150 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 13,4 ml (80,0 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se enfrió la mezcla a 0 °C. Después de la adición de 5,52 g (25,3 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo a 0 °C, la mezcla a continuación se agitó durante

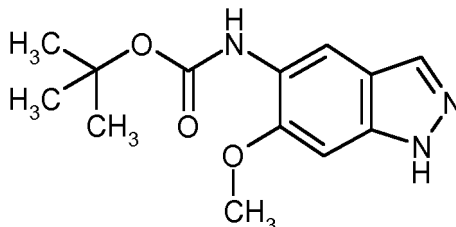
40

18 h a 25 °C. Se concentró y se obtuvieron 17,6 g de un producto en bruto, que se empleó sin purificación.  
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,01$  min

EM (IENpos):  $m/z = 248$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 2 -2

5 (6-metoxi-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



10 4,0 g (24,5 mmol) 6-metoxi-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS 749223-61-8) se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 5,35 g (24,5 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 25 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción y se suspendió el residuo en 20 ml de diclorometano. Se añadieron 200 ml de hexano y la suspensión producida se agitó durante 25 min con una refrigeración de baño del hielo. El precipitado se aspiró, se lavó dos veces con 25 ml de hexano y se secó. Se obtuvieron 4,83 g (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

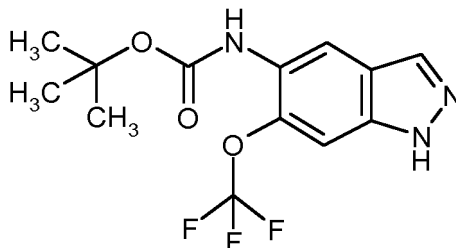
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,08$  min

EM (IENpos):  $m/z = 264$  (M+H)<sup>+</sup>.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 1,56$ (s, 9 H), 3,95 (s, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 7,12 (br. s., 1 H), 7,94 (d, 1 H), 8,40 (br. s., 1 H).

### Intermedio 2 -3

[6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-5-il]carbamato de *tert*-butilo



20 5,0 g (23,0 mmol) de 6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-5-amina (intermedio 1-1) se suspendieron en 100 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 4,81 ml (27,6 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se enfrió la mezcla a 0 °C. Después de la adición de 5,52 g (25,3 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo a 0 °C la mezcla a continuación se agitó durante 18 h a 25 °C. Se añadieron otros 3,52 g (16,1 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agitó durante otras 24 h a 25°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se recogió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después de la filtración se concentró la solución. El residuo se recogió en diclorometano, se añadió Isolute® HM-N (Biotage) y se adsorbió con concentración sobre Isolute. El Isolute se puso sobre un cartucho SNAP de Biotage preequilibrado con hexano (340 g); KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: isocrático 90:10 (3 SV), 90: 10->80:20 (2 SV), isocrático 80:20 (7 SV), 80: 20->75:25 (1 SV), isocrático 75:25 (7 SV)). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y el sólido marrónáceo se secó al vacío. Se obtuvieron 3,48 g (48 % del valor teórico) del compuesto del título.

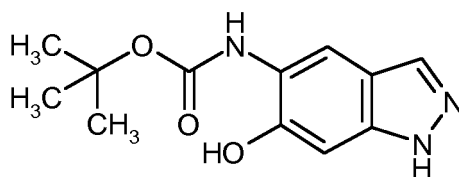
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,15$  min

35 EM (IENpos):  $m/z = 318$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 1,44$  (s, 9 H), 7,51 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,11(s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

### Intermedio 2 -4

(6-hidroxi-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



8,05 g (36,8 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo se suspendieron en 125 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron por porciones con 5,0 g (33,5 mmol) de 5-amino-1H-indazol-6-ol (intermedio 1-2). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió con etanol, se mezcló con 2 ml de solución de hidróxido sódico 1 M y 2 ml de agua. Se agitó posteriormente durante 30 min y a continuación se retiró mediante destilación del metanol. Al residuo se añadió ácido clorhídrico 1 M, hasta que se había alcanzado un pH 7. Después se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 7,50 g (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

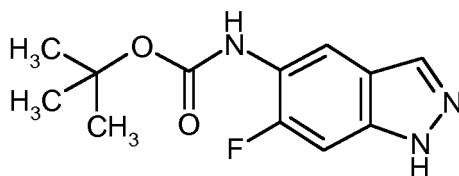
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 0,95$  min

EM (IENpos):  $m/z = 250$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,47$  (s, 9 H) 6,88 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 10,19 (s. a., 1 H) 12,50 (s, 1 H).

### Intermedio 2 -5

(6-fluoro-1H-indazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo



De forma análoga al intermedio 2-2 se disolvieron 4,96 g (32,8 mmol) de 6-fluoro-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS: 709046-14-0), 7,16 g (32,8 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y 6,28 ml (36 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 51 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante 20 h a 25 °C. Se obtienen 5,72 g (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

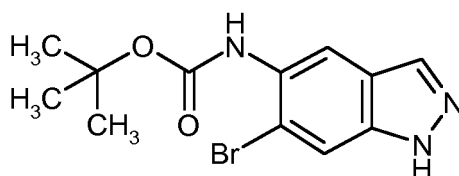
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,01$  min

EM (IENpos):  $m/z = 252$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,45$  (s, 9H), 7,35 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

### Intermedio 2 -6

(6-bromo-1H-indazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo



7,05 g (17,1 mmol) de la mezcla de 1-carboxilato de *terc*-butil-6-bromo-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1H-indazol y 2-carboxilato de *terc*-butil-6-bromo-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol (intermedios 10 y 11) se disolvieron en 141 ml de dimetilformamida y con 2,17 g (20,5 mmol) de carbonato de sodio en 71 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se mezcló con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se secó al vacío. Se obtuvieron 5,35 g (98 % del valor teórico) del producto.

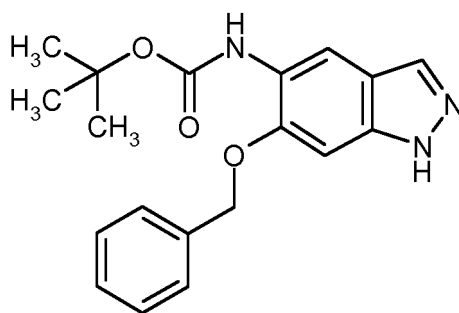
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,09$  min

EM (IENneg):  $m/z = 310$  (M(<sup>79</sup>Br)-H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 1,57$  (s, 9 H) 7,01 (s. a., 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H).

### Intermedio 2 -7

[6-(benciloxi)-1H-indazol-5-il]carbamato de *terc*-butilo



7,50 g (30,1 mmol) de (6-hidroxi-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-4) se disolvieron en 150 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclaron con agitación con 5,66 g (33,1 mmol) de bromuro de bencilo y 8,32 g (60,2 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se llevaron con solución saturada de cloruro sódico, se separaron las fases y se filtraron sobre un filtro repelente de agua. El residuo se recogió en diclorometano y se adsorbió con concentración sobre Isolute. El Isolute se puso sobre un cartucho SNAP de Biotage preequilibrado con hexano (340 g); KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente 100: 0->60:40 (10 SV), isocrático 60:40 (9 SV)). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y se secaron al vacío. Se obtuvieron 3,46 g (34 % del valor teórico) del producto.

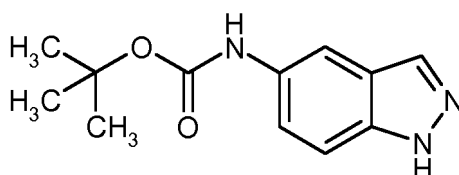
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,27$  min

EM (IENpos):  $m/z = 340$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 1,55$  (s, 9 H) 5,20 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 5 H) 7,94 (d,  $J=0,75$  Hz, 1 H) 8,44(s, 1 H).

#### Intermedio 2 -8

carbamato 1H-indazol-5-il de *tert*-butilo



25,5 g (191,5 mmol)-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS:19335-11-6) se suspendieron en 300 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 37 ml de N,N-diisopropiletilamina se añadieron por porciones 41,8 g (191,5 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agitó durante 24 h a 25 °C. Se concentró y se obtuvieron 44,6 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

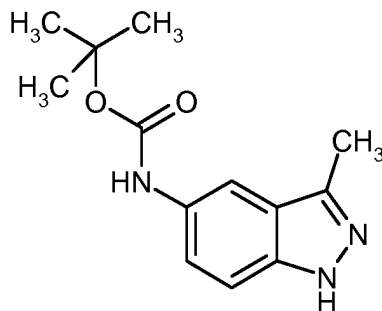
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,96$  min

EM (IENpos):  $m/z = 234$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,44$  (s, 9H), 7,24 - 7,46 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,24 (br. s., 1H), 12,86 (s. a., 1H).

#### Intermedio 2 -9

(3-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



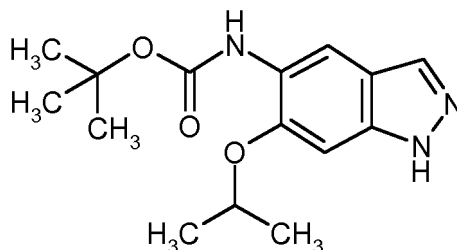
1,00 g (6,8 mmol) de 3-metil-1H-indazol-5-amina se hicieron reaccionar de forma análoga con 1,48 g (6,8 mmol) de carbonato de di-*tert*-butilo y 1,3 ml (7,5 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 15 ml de THF durante una noche. Se obtuvieron después de la concentración 1,70 g del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,01$  min

EM (IENpos):  $m/z = 248 (M+H)^+$ .

### Intermedio 2 -10

(6-isopropoxi-1H-indazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo



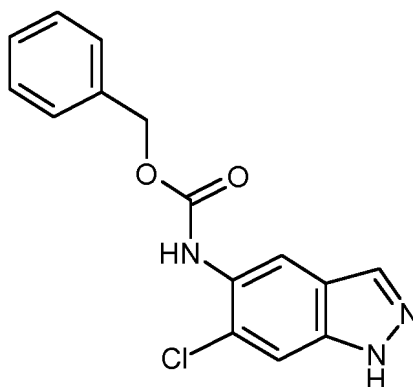
5 De forma análoga al intermedio 2-2 se hicieron reaccionar 2,2 g (11,6 mmol) de 6-isopropoxi-1H-indazol-5-amina intermedio 1-4) con 2,52 g (11,6 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y 2,21 ml (12,7 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se obtuvieron 2,72 g (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,20$  MS (IENpos):  $m/z = 292 (M+H)^+$

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,34$  (d, 6H), 1,47 (s, 9H), 4,63- 4,74 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 12,68 (s, 1H).

### Intermedio 2 -11

(6-cloro-1H-indazol-5-il)carbamato de bencilo

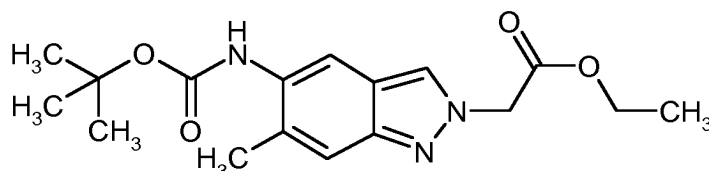


15 4,61 g de 2-carboxilato de *terc*-butil-5-[[benciloxi]carbonil]amino]-6-cloro-2H-indazol (intermedio 23-1, producto en bruto) en 40 ml de diclorometano se mezclaron con 6,1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se aspiró el sólido, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 2,11 g de un sólido marrón claro (producto en bruto).

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , señales seleccionadas):  $\delta$  [ppm]= 5,13 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,13 (s. a., 1H), 13,15 (s. a., 1H).

### Intermedio 3 -1

{5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-metil-2H-indazol-2-il} acetato de etilo



25 10,0 g (40,4 mmol) de (6-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo (intermedio 2-1) se agitaron con 9,00 ml (80,9 mmol) de bromoacetato de etilo en 75 ml de tetrahidrofurano en presencia de 17,1 ml (80,9 mmol) de *N,N*-dodiclohexilmetilamina durante 24 h a 70 °C. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y se lavó dos veces con acetato de etilo. El filtrado se mezcló con agua, se separó la fase orgánica y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio y se concentraron. El residuo se recogió en diclorometano, se añadió Isolute® HM-N (Biotage) y se adsorbió con concentración sobre Isolute. El Isolute se puso

30

sobre un cartucho SNAP de Biotage preequilibrado con hexano (340 g); KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; caudal: 100 ml/mim; gradiente: isocrático 100:10 (1 SV), 100: 0->50:50 (20 SV), isocrático 50:50 (0,2 SV)). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y se secaron. Se obtuvieron 8,90 g (42% del valor teórico) del compuesto del título.

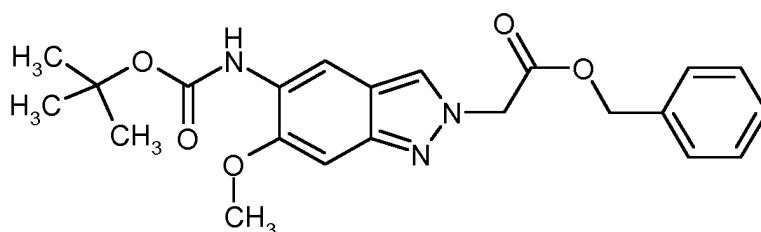
En un segundo experimento se obtuvieron 213 mg del compuesto del título de forma análoga partiendo de 2,00 g de (6-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo mediante el uso de 2,24 g de carbonato de potasio en lugar de N,N-diciclohexilmetilamina a 80 °C en N,N-dimetilformamida y la posterior doble purificación en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,14$  min

EM (IENpos):  $m/z = 334$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (600MHz, DMSO-d6):  $\delta = 1,21$  (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

### Intermedio 3 -2

{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il} acetato de bencilo



De forma análoga al intermedio 3-1 se agitaron 4,17 g (15,8 mmol) de (6-metoxi-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-2) en 50 ml de THF con 2,51 ml (15,8 mmol) de éster de bencilo de ácido bromoacético y 3,36 ml (15,8 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina durante 4 h a 65 °C, antes de que se añadieran 2,51 ml (15,8 mmol) de éster de bencilo de ácido bromoacético y 3,36 ml (15,8 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina y se agitó durante otras 18 h a 65 °C. Después de la preparación y la purificación mediante cromatografía en columna mediante sistema de purificación Isolera® Flash (Biotage) (eluyente: hexano-acetato de etilo; caudal: 100 ml/mim; gradiente: isocrático 100:10 (5 min), 100:0->75:25 (20 min), isocrático 75:25 (5 min), 75:25->50:50 (15 min), isocrático 50:50 (5 min), 50:50->20:80 (6 min)) se obtuvieron 3,22 g (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

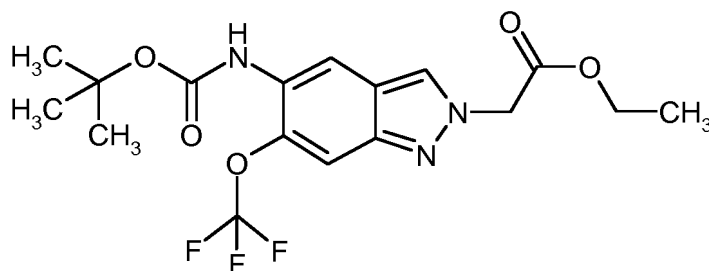
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,37$  min

EM (IENpos):  $m/z = 412$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d6):  $\delta = 1,47$  (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,28 - 7,42 (m), 7,79 (s, 1H), 7,94 (s. a., 1H), 8,21 (s, 1H).

### Intermedio 3 -3

{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-2-il} acetato de etilo



De forma análoga al intermedio 3-1 se calentaron 3,17 g (10,0 mmol) de [6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-5-il]carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-3), 5,54 ml (50 mmol) de bromoacetato de etilo y 10,7 ml (50 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina en 20 ml de tetrahidrofurano durante 24 h a 70 °C. Después de la preparación y la purificación mediante cromatografía en columna mediante sistema de purificación Isolera® Flash (Biotage) (eluyente: hexano-diclorometano-acetato de etilo; gradiente: isocrático 90:5:5 (5 SV), 90:5:5->85:7,5:7,5 (5 SV), isocrático 85:7,5:7,5 (11 SV), 85:7,5:7,5->80:10:10 (3 SV), Isocrático 80:10:10 (9 SV)) se obtuvieron 512 mg (13 % del valor teórico) de producto.

EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,29$  min

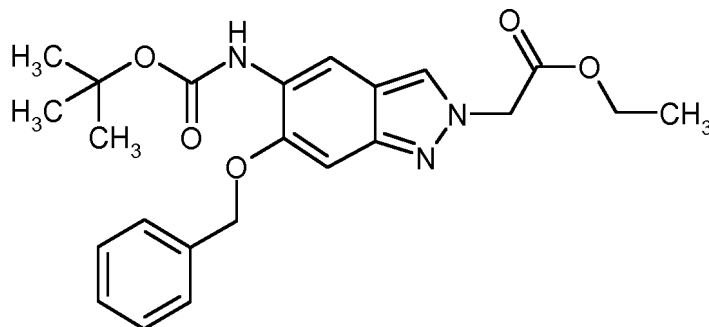
EM (IENpos):  $m/z = 404$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta = 1,22$  (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 4,18 (c, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H).



**Intermedio 3 -4**

{6-(benciloxi)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il} acetato de etilo



De forma análoga al intermedio 3-1 se calentaron 3,46 g (10,2 mmol) de [6-(benciloxi)-1H-indazol-5-il]carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-7), 2,26 ml (20,3 mmol) de bromoacetato de etilo y 4,36 ml (20,3 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina en 50 ml de tetrahidrofurano durante 2 h a 70 °C. Se añadieron de nuevo 2,26 ml (20,3 mmol) de bromoacetato de etilo y 4,36 ml (20,3 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina y se agitó durante otras 22 h a 70 °C. Después de la preparación y la purificación mediante cromatografía en columna mediante sistema de purificación Isolera® Flash (Biotage) (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente 90:10->65:35 (10 SV), isocrático 65:35 (5 SV), 65: 35->50:50 (5 SV), isocrático 50:50 (5 SV)) se obtuvieron 2,37 g (55 % del valor teórico) del compuesto del título.

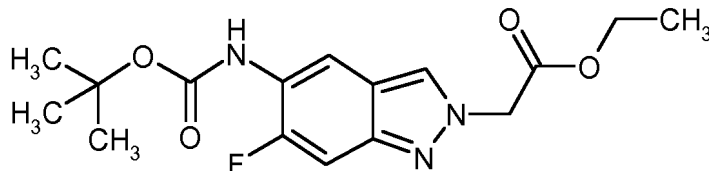
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,43$  min

EM (IENpos):  $m/z = 426$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 1,28$  (t, 3 H), 1,54 (s, 9 H), 4,25 (c, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,32 - 7,49 (m, 5 H), 7,82 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

**Intermedio 3 -5**

{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-fluoro-2H-indazol-2-il} acetato de etilo



De forma análoga al intermedio 3-1 se calentaron 5,44 g (21,6 mmol) de [6-fluoro-1H-indazol-5-il]carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-5), 4,80 ml (43,3 mmol) de bromoacetato de etilo y 9,18 ml (43,3 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina en 30 ml de tetrahidrofurano durante 72 h, añadiéndose también adicionalmente en cada caso después de 24 h y 48 h 0,96 ml (8,6 mmol) de bromoacetato de etilo y 1,84 ml (8,6 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina. Se concentró, se recogió en diclorometano se lavó con agua, se secó y se concentró. Después de la preparación y la purificación mediante cromatografía en columna mediante sistema de purificación Isolera® Flash (Biotage) (eluyente: hexano-diclorometano-acetato de etilo; isocrático 40:48:12 (8 SV)) se obtuvieron 3,75 g (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

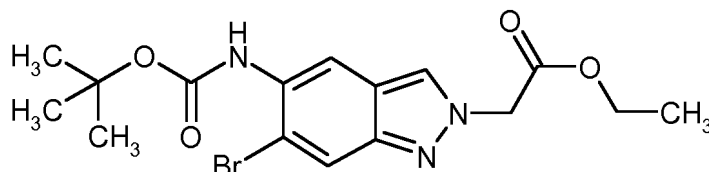
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,15$  min

EM (IENpos):  $m/z = 338$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta = 1,21$  (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 4,17 (c, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

**Intermedio 3 -6**

{6-bromo-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il} acetato de etilo



De forma análoga al intermedio 3-1 se agitaron 4,85 g (15,5 mmol) de (6-bromo-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-6), 6,89 ml (62,1 mmol) de bromoacetato de etilo y 13,3 ml (62,1 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina en 50 ml de tetrahidrofurano a 24 h a 70 °C. Después de la preparación y la purificación

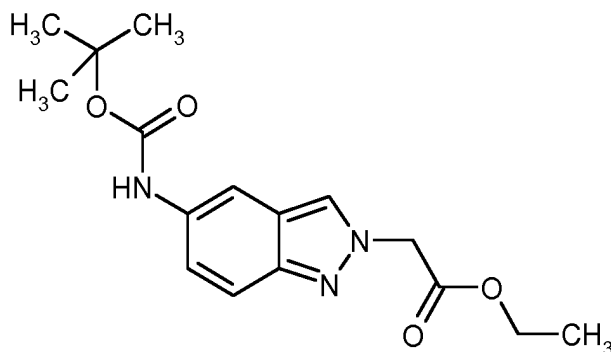
mediante cromatografía en columna mediante sistema de purificación Isolera® Flash (Biotage) (eluyente: hexano-diclorometano-acetato de etilo; gradiente: isocrático 80:10:10 (16 SV), 80:10:10->75:12,5:12,5 (1 SV), isocrático 75:12,5:12,5 (8 SV)) se obtuvieron 2,01 g (32 % del valor teórico) del compuesto del título. EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,27$  min

5 EM (IENpos):  $m/z = 398$  ( $M(^{79}\text{Br})\text{-H}^+$ )

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,21$  (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 4,17 (c, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,54 (s, 1H).

### Intermedio 3 -7

{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acetato de etilo



10

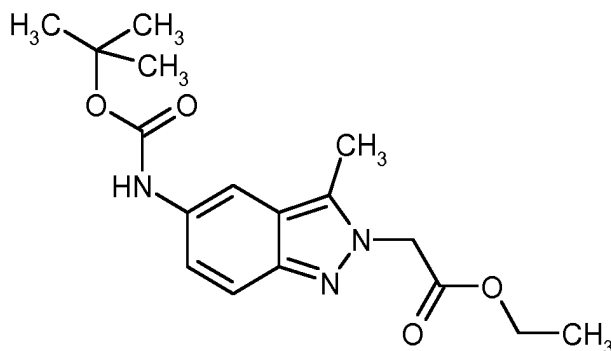
8,90 g (38,1 mmol) de 1H-indazol-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-8) en 80 ml de N,N-dimetilformamida se mezclaron con 10,5 g (76,3 mmol) de carbonato de potasio y 4,67 ml (42,0 mmol) de bromoacetato de etilo y se agitó a 80 °C durante 24 h. Se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó la fase orgánica, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 2,4 g del compuesto del título como componente principal como mezcla con 1H-indazol-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (compuesto de partida).

15

RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, CLOROFORMO- $d$ , señales seleccionadas):  $\delta = 1,28$  (t, 3H), 4,25 (c, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H).

### Intermedio 3 -8

20 {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2H-indazol-2-il}acetato de etilo



25

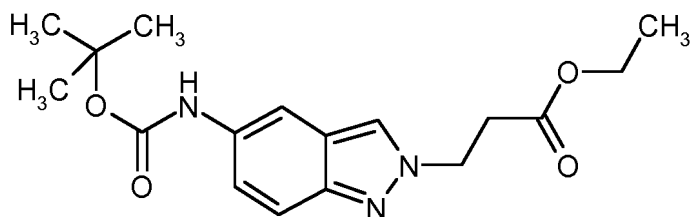
Se agitó una mezcla de 1,70 g de (3-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-9) (producto en bruto) y 842  $\mu\text{l}$  (7,6 mmol) de bromoacetato de etilo y 1,90 g (13,7 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de N,N-dimetilformamida durante 5 h a 80 °C. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante purificación de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 436 mg del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,12$  min

EM (IENpos):  $m/z = 334$  ( $M+\text{H}^+$ ).

### 30 Intermedio 3 -9

3-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}propanoato de etilo



Se calentaron 1,0 g (4,3 mmol) de 1H-indazol-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-8), 656  $\mu$ l (5,1 mmol) de éster de etilo de ácido bromopropiónico y 1,30 g (9,4 mmol) de carbonato de potasio en 6,4 ml de *N,N*-dimetilformamida durante 90 min a 80 °C. Después de la preparación y la purificación mediante cromatografía en columna mediante sistema de purificación Isolera® Flash (Biotage) (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente 100:0->80:20 (5 SV), 80: 20->70:30 (5 SV), 70:30->60:40 (5 SV)) se obtuvieron 640 mg (45 % del valor teórico) de producto.

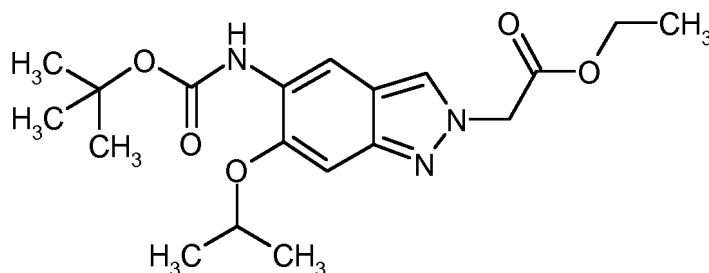
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 1,12 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 334 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,13 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 3,00 (t, 2H), 4,04 (c, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,17 - 7,24(m, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,23(s, 1H).

### Intermedio 3 -10

{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il}acetato de etilo



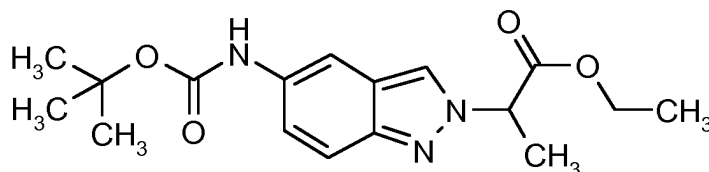
De forma análoga al intermedio 3-5 se hicieron reaccionar 2,72 g (9,3 mmol) de (6-isopropoxi-1H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-10), con 3,10 ml (28,0 mmol) de bromoacetato de etilo. Se obtuvieron 1,84 g (52 % del valor teórico) del compuesto del título. EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 1,32 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 378 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,21 (t, 3H), 1,34 (d, 6H), 1,48 (s, 9H), 4,16 (c, 2H), 4,68 - 4,75 (m, 1H), 5,27 (s,2H), 6,98 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

### Intermedio 3 -11

2-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}propanoato de etilo

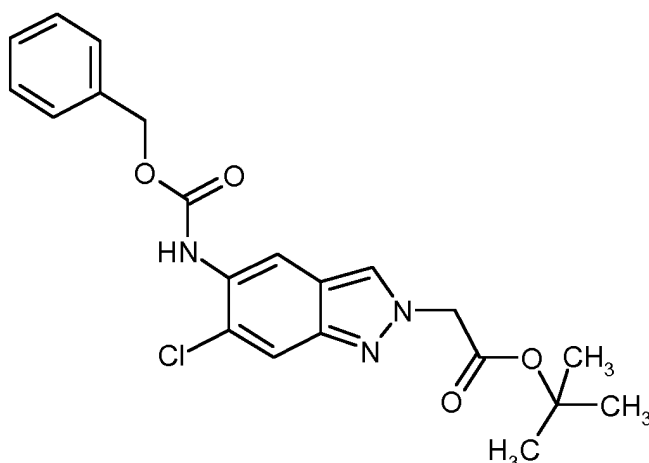


Una mezcla de 15,0 g (64,3 mmol) de 1H-indazol-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (intermedio 2-8), 9,21 ml (70,7 mmol) de 2-bromopropanoato de etilo y 17,8 g (128,6 mmol) de carbonato de potasio en 100 ml de *N,N*-dimetilformamida se agitó durante 80 °C durante 24 h. Se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 6,10 g (28 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,14 (t, 3H), 1,49(s, 9H), 1,77 (d, 3H), 4,07 - 4,17 (m, 2H), 5,52 (c, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,85 (s. a., 1H), 8,32(s, 1H), 9,22(s, 1H).

### Intermedio 3 -12

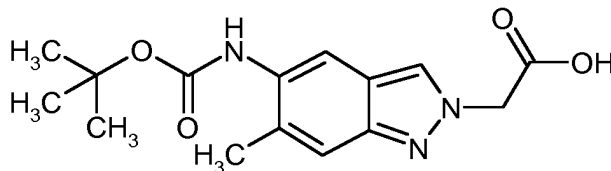
5-[(*benciloxi*)carbonil]amino]-6-cloro-2H-indazol-2-il}acetato de *tert*-butilo



- 2,11 g de (6-cloro-1H-indazol-5-il)carbamato de bencilo (intermedio 2-11) se dispusieron en 20 ml de THF, se añadieron 1,5 ml de bromoacetato de *tert*-butilo y 2,2 ml de *N,N*-diclohexilmetilamina y se agitó a 65 °C durante una noche. Se añadieron de nuevo 0,75 ml de bromoacetato de *tert*-butilo y 1,1 ml de *N,N*-diclohexilmetilamina y se agitó a 70 °C durante una noche. Se retiró el sólido mediante filtración, se lavó posteriormente con acetato de etilo, se mezcló el filtrado con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, solución salina, se filtró a través de un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se obtuvieron 950 mg del compuesto del título como espuma amarilla.
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,43 (s, 9H), 5,14(s, 2H), 5,29(s, 2H), 7,29 - 7,47 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,41(s, 1H), 9,09(s, 1H).

#### Intermedio 4 -1

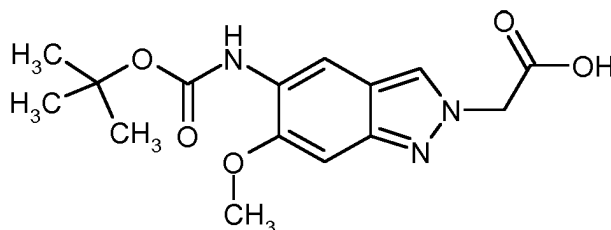
ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metil-2H-indazol-2-il}acético



- 15 10,6 g (25,4 mmol, 80 %) de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metil-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-1) disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de etanol se lavaron con 10,7 g (254 mmol) de hidróxido de litio monohidrato mezclados en 50 ml de agua y se agitaron. Se produjo un sólido. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 4 y se retiró mediante filtración el sólido, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 6,98 g (87 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 20 EM-UPLC (procedimiento A1): R<sub>t</sub> = 0,92 min  
EM (IENpos): m/z = 306 (M+H)<sup>+</sup>.  
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,44 (s, 9H), 2,25(s, 3H), 4,78 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,49(s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

#### Intermedio 4 -2

- 25 ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acético

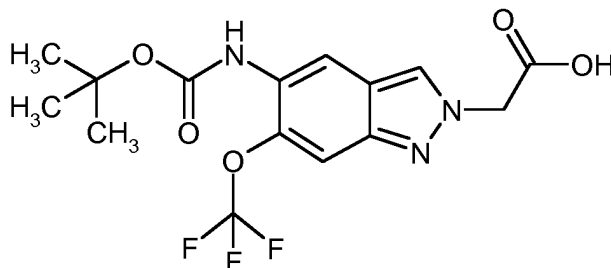


- De forma análoga al intermedio 4-1, partiendo de 3,2 g de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acetato de bencilo (intermedio 3-2) se obtuvieron 1,91 g del compuesto del título.
- 30 EM-UPLC (procedimiento A1): R<sub>t</sub> = 1,04 min  
EM (IENpos): m/z = 322 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  =1,47 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (s. a., 1H), 8,16 (d, 1H), 13,13(s. a., 1H).

#### Intermedio 4 -3

ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-2-il}acético



5

De forma análoga al intermedio 4-1 se suspendieron 530 mg (1,31 mmol) de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-3) en 20 ml de tetrahidrofurano y después se mezcló con una solución de 157 mg (6,57 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 2,4 ml de agua y se agitó durante 24 h a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 437 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

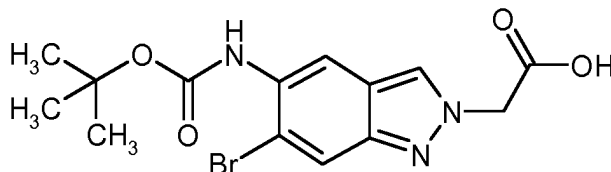
10 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 1,10 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 376 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  =1,44 (s, 9 H), 5,29(s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,74 (s, 1 H).

#### Intermedio 4 -4

15 ácido {6-bromo-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético



De forma análoga al intermedio 4-1 se disolvieron 1,00 g (2,5 mmol) de {6-bromo-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-6) en 50 ml de tetrahidrofurano y después se mezclaron con una solución de 301 mg (12,6 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 4,5 ml de agua y se agitó durante 24 h a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 844 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

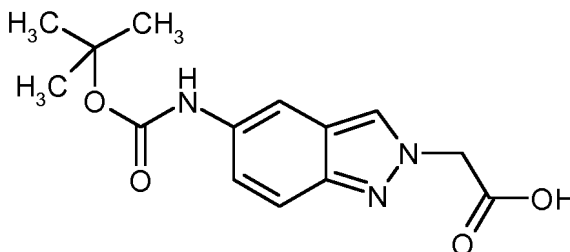
20 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 0,64 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 370 (M(<sup>79</sup>Br)-H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  =1,45 (s, 9 H), 3,35(s, 1 H), 5,28(s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,38(s, 1 H), 8,52(s, 1 H).

#### 25 Intermedio 4 -5

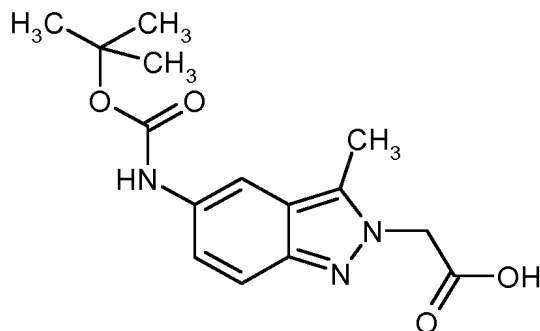
ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético



De forma análoga al intermedio 4-1 se disolvieron 5,00 g (15,6 mmol) de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-7) en 50 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de etanol y después se agitaron con una solución de 6,57 g (15,6 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 20 ml de agua y se agitaron durante 24 h a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 4,1 g (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 0,90 min

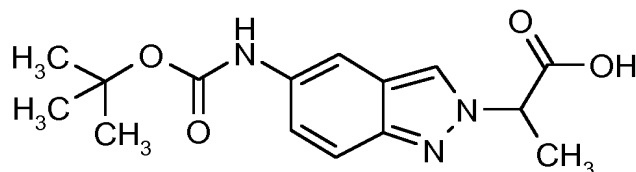
EM (IENpos):  $m/z$  = 292 (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedio 4 -6**ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2H-indazol-2-il}acético

5 De forma análoga al intermedio 4-1 se disolvieron 436 mg (1,3 mmol) de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-8) en 5 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de etanol y después se agitaron con una solución de 549 mg (13,1 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 2,5 ml de agua y se agitó durante 24 h a 25 °C. Después de la adición de ácido cítrico se obtuvo un sólido, que se filtró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 320 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

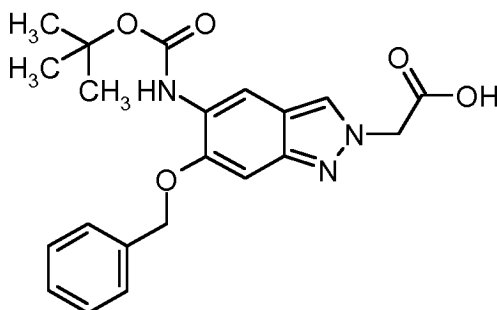
10 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,92$  min

EM (IENpos):  $m/z = 306$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedio 4 -7**ácido 2-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}propanoico

15 De forma análoga al intermedio 4-1 se disolvieron 5,77 g (17,3 mmol) de 2-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}propanoato de etilo (intermedio 3-8) en 50 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de etanol y después se mezclaron con una solución de 7,26 g (17,3 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 40 ml de agua y se agitó durante 24 h a 25 °C. Después de la acidificación con solución de ácido clorhídrico 1 M se obtuvo un sólido, que se retiró mediante filtración, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 4,2 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,45$  (s, 9H), 1,72 (d, 3H), 5,33 - 5,41 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 13,13 (s. a., 1H).

**Intermedio 4 -8**ácido {6-(benciloxi-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético

25 De forma análoga al intermedio 4-1 se disolvieron 14,15 g (33,3 mmol) de {6-(benciloxi)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-4) en 250 ml de tetrahidrofurano y 25 ml de etanol y después se mezclaron con una solución de 3,98 g (166,3 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 30 ml de agua y se agitó durante 72 h a 25 °C. Después de la acidificación con solución de ácido clorhídrico 1 M a pH 3 se concentró la mezcla de reacción, se mezcló con agua y se retiró mediante filtración en sólido, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 13,05 g (33 % del valor teórico) del compuesto del título.

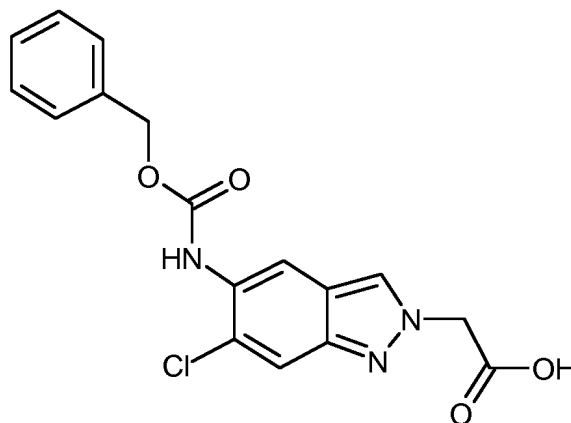
30 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,25$  min

EM (IENpos):  $m/z = 398 (M+H)^+$ .

RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,45$  (s, 9 H), 4,93(s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,26 - 7,45 (m, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 7,80 - 7,91 (m, 2 H), 8,11(s, 1 H).

#### Intermedio 4 -9

5 ácido (5-[[benciloxi]carbonil]amino)-6-cloro-2H-indazol-2-il)acético

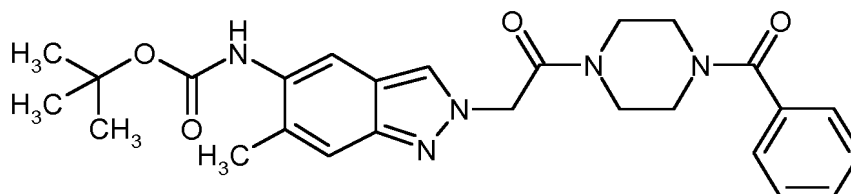


Una mezcla de 940 mg de (5-[[benciloxi]carbonil]amino)-6-cloro-2H-indazol-2-il)acetato de *tert*-butilo (intermedio 3-12) en 10 ml de diclorometano se mezclaron con 1,7 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se aspiró el precipitado, se lavó con agua y acetato de etilo y se secó. Se obtuvieron 766 mg del compuesto del título.

10 RMN de  $^1R$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 4,66 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,26 - 7,45 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,22(s, 1H), 9,01(s, 1H).

#### Intermedio 5 -1

{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo



15 181 mg (0,59 mmol) de ácido {5-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-6-metil-2H-indazol-2-il)acético (intermedio 4-1) y 169 mg (0,89 mmol) de fenil(piperazin-1-il)metanona se dispusieron en 5 ml de tetrahidrofurano y 0,5 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 91 mg (0,59 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 227 mg (1,19 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,25 ml (1,79 mmol) de trietilamina y se agitó durante 18 h a 25 °C. Se diluyó con agua y acetato de etilo, se retiró mediante filtración el sólido producido, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 248 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

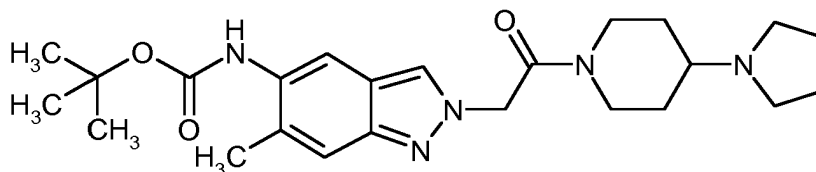
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,07$  min

EM (IENpos):  $m/z = 478 (M+H)^+$ .

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,42$  (s, 9H), 2,24(s, 3H), 3,32 - 3,82 (m, 8H), 5,41 (s. a., 2H), 7,33(s, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 8,12- 8,16 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

#### Intermedio 5 -2

(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



30 De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 2,00 g (6,55 mmol) de ácido {5-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-6-metil-2H-indazol-2-il)acético (intermedio 4-1) con 1,31 g (8,52 mmol) de 4-(pirrolidin-1-il)piperidina. Se obtuvieron 2,59 g (90% del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,77$  min

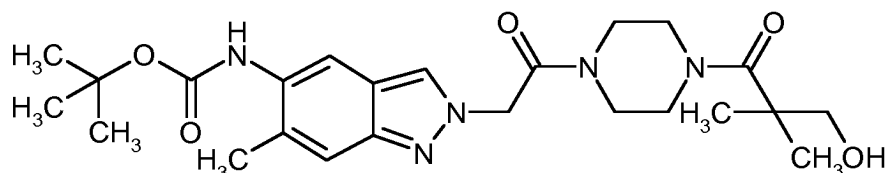
EM (IENpos):  $m/z = 442$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,18 - 1,52$  (m, 11H, contiene singlete a 1,45 ppm), 1,66 (s. a., 4H), 1,83 (t, 2H), 2,16 - 2,30 (m, 4H), 2,76 - 2,90 (m, 1H), 3,08 - 3,22 (m, 1H), 3,80 - 3,92 (m, 1H), 4,01 - 4,14 (m, 1H), 5,31 - 5,46 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

5

#### Intermedio 5 -3

(2-{2-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metil-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 300 mg (0,98 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metil-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-1) con 238 mg (1,28 mmol) de 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona. Se obtuvieron 216 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

10

EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 0,96$  min

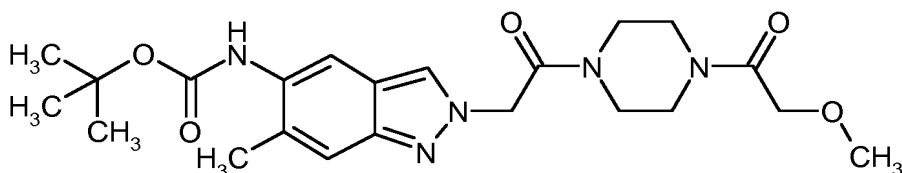
EM (IENpos):  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,16$  (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,39 - 3,68 (m, 10H), 4,59 (t, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

15

#### Intermedio 5 -4

(2-{2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metil-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 300 mg (0,98 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metil-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-1) con 248 mg (1,28 mmol) de clorhidrato de 2-metoxi-1-(piperazin-1-il)etanona(1:1). Se obtuvieron 144 mg del compuesto del título como producto en bruto.

20

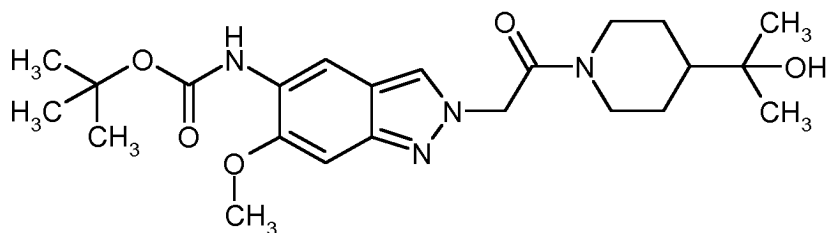
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 0,93$  min

EM (IENpos):  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 5 -5

25

(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 266 mg (0,83 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-2) con 154 mg (1,08 mmol) de 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol en 10 ml de tetrahidrofurano. Se obtuvieron 382 mg del compuesto del título como producto en bruto.

30

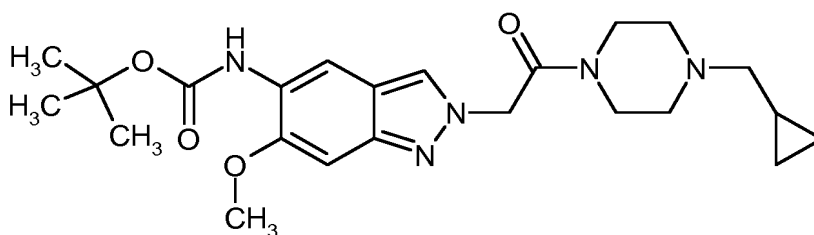
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,10$  min

EM (IENpos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 5 -6

(2-{2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



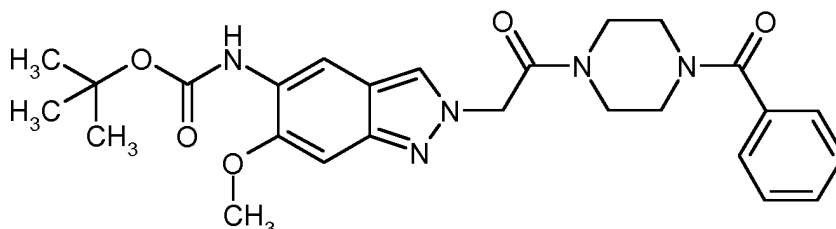


De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 250 mg (0,78 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-2) con 164 mg (1,17 mmol) de 1-(ciclopropilmetil)piperazina. Se obtuvieron 402 mg del compuesto del título como producto en bruto.

- 5 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,85$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 5 -7

{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo

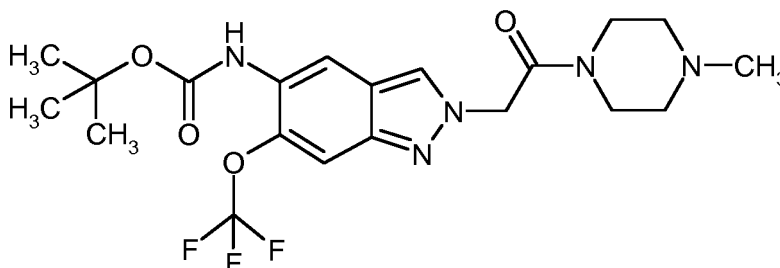


- 10 De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 548 mg (1,71 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-2) con 389 mg (2,05 mmol) de fenil(piperazin-1-il)metanona. Se obtuvieron 808 mg del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,14$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Intermedio 5 -8

{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo



- 20 350 mg (0,85 mmol) de {2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 4-3) se agitaron con 130 mg (0,85 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y 325 mg (1,70 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 3,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y 473  $\mu$ l (3,40 mmol) de trietilamina durante 30 min a 25 °C. Después se agitaron 103  $\mu$ l (0,93 mmol) de 1-metilpiperazin (n.º de CAS: 109-01-3) y se agitó durante 24 h a 25 °C. Se vertió sobre 50 ml de agua, se aspiró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo 305 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

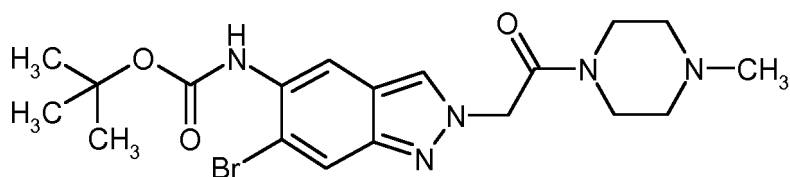
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,12$  min

25 EM (IENpos):  $m/z = 376$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,44$  (s, 9 H), 2,23 (s, 3 H), 2,28 - 2,38 (m, 2 H), 2,41 (s. a., 2 H), 3,47 (s. a., 2 H), 3,55 (s. a., 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,93 (s. a., 1 H).

#### Intermedio 5 -9

{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo



De forma análoga al intermedio 5-8 se hicieron reaccionar 800 mg (1,97 mmol) de ácido {6-bromo-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il} acético (intermedio 4-4) con 246  $\mu$ l (2,17 mmol) de 1-metilpiperazina. Se obtuvieron 824 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

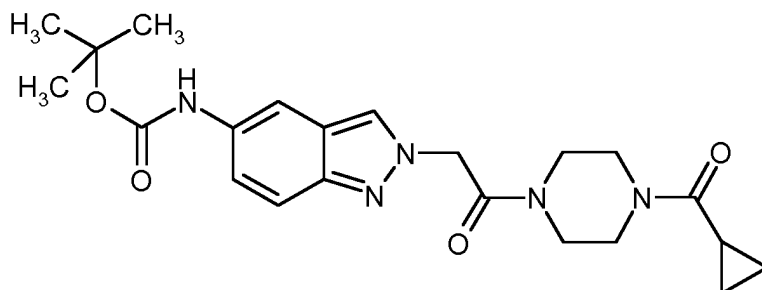
5 EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,07$  min

EM (IENpos):  $m/z = 452$  ( $M(^{79}\text{Br})\text{-H}^+$ )

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,45$  (s, 9 H), 2,20 (s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 2 H), 2,34 - 2,40 (m, 2 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 3,50 - 3,55 (m, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H).

#### Intermedio 5 -10

10 (2-[2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



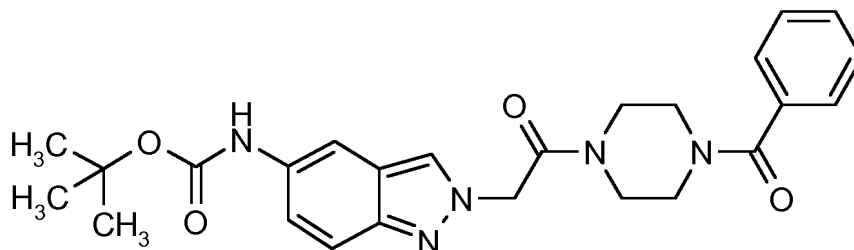
De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 2,00 g (4,3 mmol, 62 %) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-5) con 1,14 g (6,0 mmol) de clorhidrato de ciclopropil(piperazin-1-il)metanona(1:1). Se obtuvieron 2,3 g del compuesto del título como producto en bruto.

15 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,97$  min

EM (IENpos):  $m/z = 428$  ( $M+\text{H}^+$ ).

#### Intermedio 5 -11

{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo



20 De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 2,53 g (8,7 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-5) con 1,98 g (10,4 mmol) de fenil(piperazin-1-il)metanona hasta dar 3,8 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

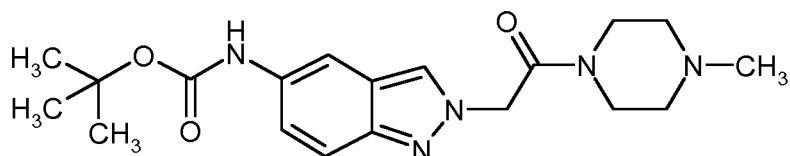
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,05$  min

EM (IENpos):  $m/z = 464$  ( $M+\text{H}^+$ ).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,45$  (s, 9H), 3,30 - 3,78 (m, 8H), 5,41 (s. a., 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,35 - 7,50 (m, 6H), 7,82 (s. a., 1H), 8,11 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

#### Intermedio 5 -12

2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo



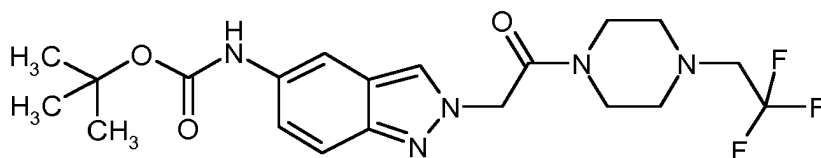
De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 1,00 g (3,4 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-5) con 0,41 g (4,1 mmol) de 1-metilpiperazina hasta dar 916 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,73$  min

5 EM (IENpos):  $m/z = 374$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 5 -13

(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



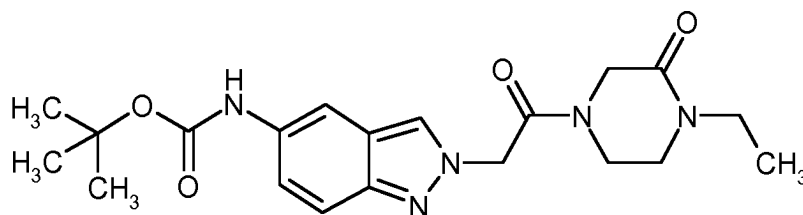
10 De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 1,01 g (3,5 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-5) con 1,00 g (4,2 mmol) de diclorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina hasta dar 634 mg (42 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,11$  min

EM (IENpos):  $m/z = 442$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 5 -14

15 {2-[2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo



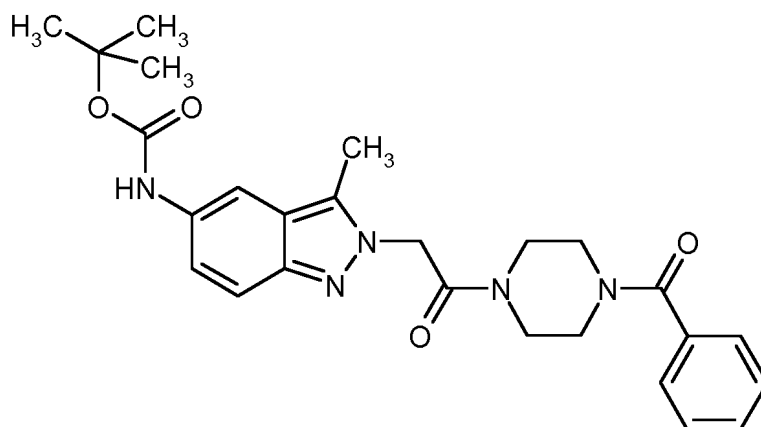
20 De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 2,38 g (3,5 mmol, 62 %) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-5) con 1,00 g (6,1 mmol) de clorhidrato de 1-etilpiperazin-2-ona(1:1) hasta dar 1,92 g (71 % del valor teórico) del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,92$  min

EM (IENpos):  $m/z = 402$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 5 -15

{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo



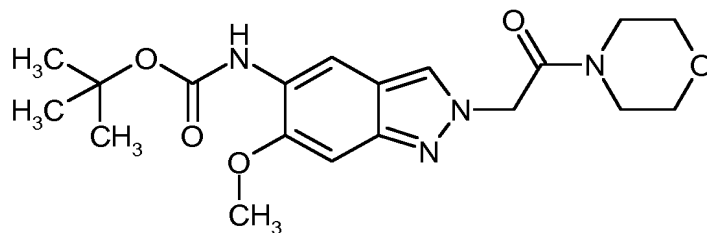
25 De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 160 mg (0,52 mmol) de ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2H-indazol-2-il}acético (producto en bruto) (intermedio 4-6) de forma análoga con 150 mg (0,79 mmol) de fenil(piperazin-1-il)metanona. Después de la adición de agua y acetato de etilo se produjo un sólido, que se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 130 mg (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,07$  min

EM (IENpos):  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedio 5 -16**

{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *terc*-butilo



De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 1,00 mg (3,11 mmol) de ácido {5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-2) con 407  $\mu$ l (4,67 mmol) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se puso sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron. Se obtuvieron 1,16 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

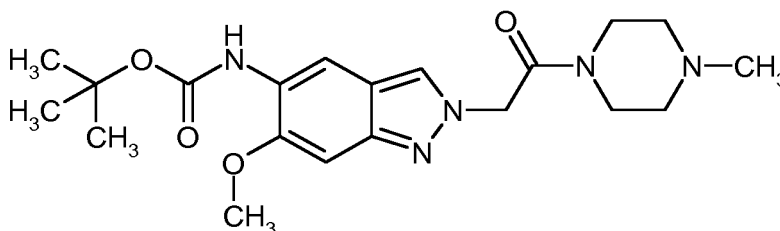
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,03$  min

EM (IENpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 1,55$  (s, 9 H), 3,58 (s, 4 H), 3,66 (s, 4 H), 3,93 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

**Intermedio 5 -17**

{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *terc*-butilo



De forma análoga al intermedio 5-16 se hicieron reaccionar 1,00 mg (3,11 mmol) de ácido {5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-2) con 530  $\mu$ l (4,67 mmol) de 1-metilpiperazina. Después del tratamiento se obtuvieron 1,21 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

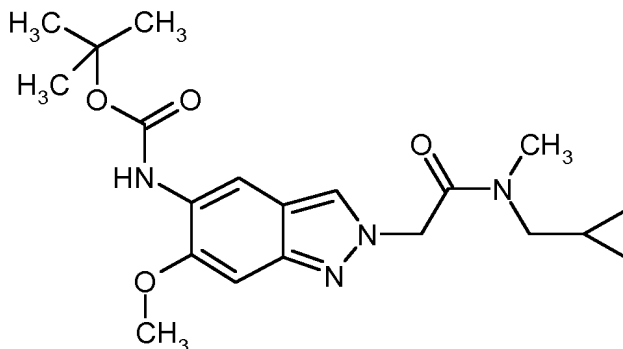
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,82$  min

EM (IENpos):  $m/z = 404$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 1,55$  (s, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,30 - 2,34 (m, 2 H), 2,34 - 2,41 (m, 3 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 3,62 - 3,71 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

**Intermedio 5 -18**

(2-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}carbamato de *terc*-butilo



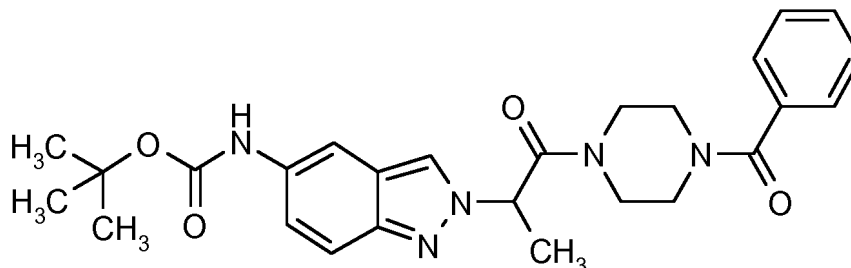
De forma análoga al intermedio 5-1 se agitaron 250 mg (0,78 mmol) de ácido {5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-2) con 86 mg (1,01 mmol) de 1-ciclopropil-N-metilmetanamina durante 24 h a 25 °C. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se concentró. Se obtuvieron 353 mg de un producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,19$  min

EM (IENpos):  $m/z = 389 (M+H)^+$ .

**Intermedio 5 -19**

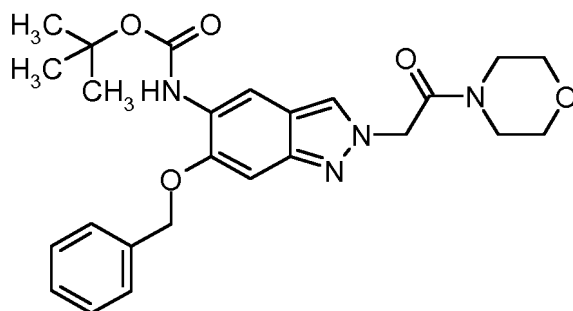
{2-[1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]-2H-indazol-5-il}carbamato de *terc*-butilo



- 5 De forma análoga al intermedio 5-1 se agitaron 2,00 g (6,55 mmol) de ácido 2-{5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}propanoico (intermedio 4-6) y 1,50 g (7,86 mmol) de fenil(piperazin-1-il)metanona durante 24 h a 25 °C. Se obtuvieron 3,7 g del compuesto del título como producto en bruto.  
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,11$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 448 (M+H)^+$ .

10 **Intermedio 5 -20**

{6-benciloxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *terc*-butilo

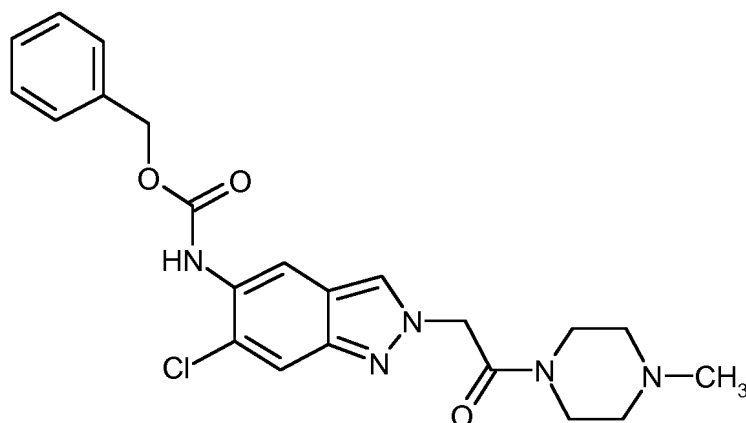


- 15 De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 3,50 g (8,81 mmol) de ácido {6-(benciloxi)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acético (intermedio 4-8) con 1,14 ml (13,2 mmol) de morfolina en el intervalo de 24 h a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 3,67 g (89 % del valor teórico) del compuesto del título.  
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,25$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 467 (M+H)^+$ .  
RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,45$  (s, 9 H), 3,41 - 3,48 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 4 H), 3,61 - 3,66 (m, 2 H), 5,21(s, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,87 (s, 2 H), 8,11(s, 1 H).

20

**Intermedio 5 -21**

{6-cloro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de butilo



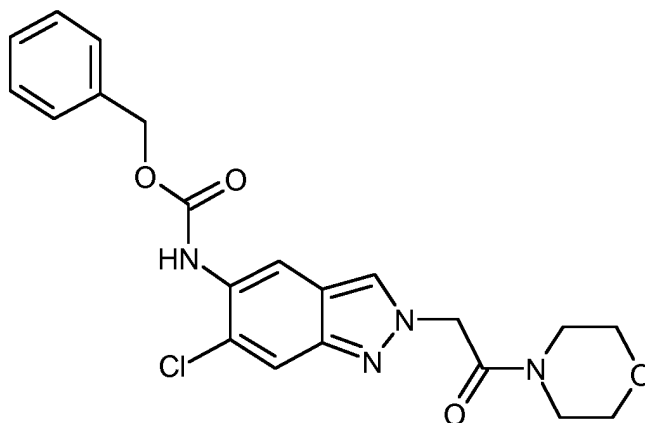
387 mg de ácido (5-[[[benciloxi]carbonil]amino]-6-cloro-2H-indazol-2-il)acético (intermedio 4-9) se hicieron reaccionar de forma análoga a la preparación del intermedio 5-1 con 140 mg de 1-metilpiperazina.

Después de la reacción se diluyó con agua, se añadió acetato de etilo y solución salina saturada. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 302 mg del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 2,19 (s, 3H), 2,23 - 2,41 (m, 4H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 5H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

#### Intermedio 5 -22

{6-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de bencilo

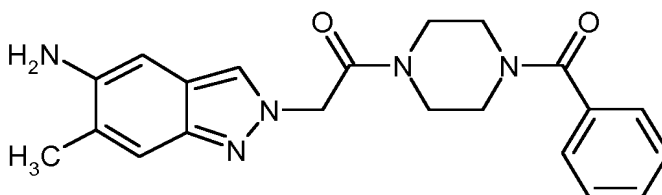


400 mg de (6-cloro-1H-indazol-5-il)carbamato de bencilo (intermedio 2-11) se dispusieron en 5,0 ml de metiléter de ciclopentilo. Se añadieron 265 mg de 2-bromo-1-(morfolin-4-il)etanona y 0,22 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y se agitó durante 20 h a 100 °C. Se mezcló con agua y se obtuvo un sólido mediante el raspado de residuo oleoso del borde del matraz. El sólido se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo, se agitó desde acetato de etilo y se secó. Se obtuvieron 254 mg del compuesto del título.

RMN  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 3,47 (d, 2H), 3,56 (d, 2H), 3,58 - 3,61 (m, 2H), 3,65 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,28-7,48 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,33(s, 1H), 9,07 (s, 1H).

#### Intermedio 6 -1

2-(5-amino-6-metil-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona



Se añadieron 0,3 ml (3,89 mmol) de ácido trifluoroacético 247 mg (0,52 mmol) de {2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-1) en 5 ml de diclorometano y se agitó durante 18 h a 25 °C. Después se añadieron de nuevo 0,3 ml (3,89 mmol) de ácido trifluoroacético, se agitó durante 18 h y se vertió sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Después de la concentración se obtuvieron 223 mg del compuesto del título como producto en bruto.

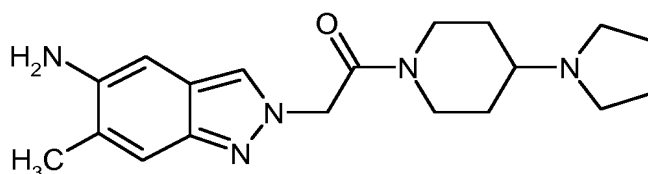
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 0,61 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 378 (M+H) $^+$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,15 (s, 3H), 3,29 - 3,75 (m, 8H), 4,53 (s, 2H), 5,28 (br. s., 2H), 6,63(s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 5H), 7,75 - 7,79 (m, 1H).

#### Intermedio 6 -2

2-(5-amino-6-metil-2H-indazol-2-il)-1-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etanona



2,59 g (5,87 mmol) de (6-metil-2-{{2-oxo-2-[[4-(pirrolidina-1-il)]piperidina-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-2) se dispusieron en 30 ml de diclorometano, se añadieron 4,5 ml (58,7 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 78 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró, se añadió dos veces tolueno y en cada caso se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC según el procedimiento P2 (gradiente: 0-0,5 min 25 ml/min sobre 70 ml/min 25 % de B; 0,5-5,5 min 25-55% de B; caudal: 70 ml/min). Se obtuvieron 1,04 g (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

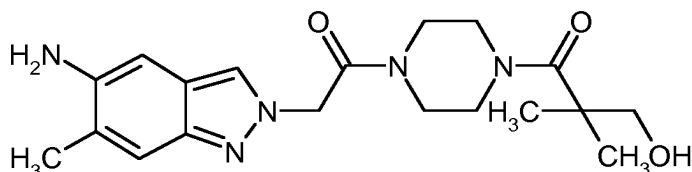
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 0,81$  min

EM (IENpos):  $m/z = 342$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,16 - 1,47$  (m, 2H), 1,66 (s. a., 4H), 1,82 (s. a., 2H), 2,12 - 2,28 (m, 4H), 2,74 - 2,89 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 1H), 3,79 - 3,92 (m, 1H), 4,02 - 4,14 (m, 1H), 4,58 (br. s., 2H), 5,18 - 5,33 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,78 (d, 1H).

### Intermedio 6 -3

1-{{4-[[5-amino-6-metil-2H-indazol-2-il]acetil]piperazina-1-il]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropano-1-ona



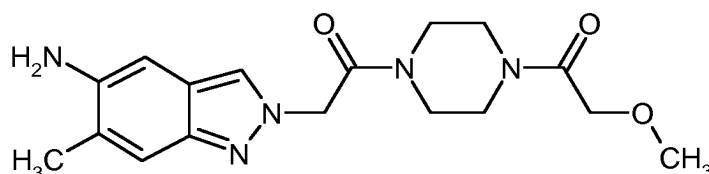
207 mg (0,44 mmol) de (2-{{2-[[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)piperazina-1-il]-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-3) en 5 ml de diclorometano se mezclaron con 0,34 ml (4,37 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 días a 25 °C. Se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo tres veces con diclorometano y se concentró. Se obtuvieron 184 mg del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,52$  min

EM (IENpos):  $m/z = 374$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 6 -4

2-{{5-amino-6-metil-2H-indazol-2-il}-1-[[4-(metoxiacetil)piperazina-1-il]etanona



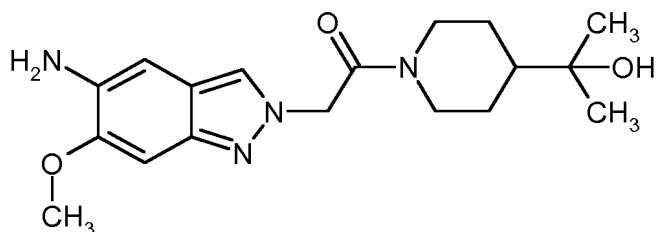
144 mg (0,32 mmol) de (2-{{2-[[4-(metoxiacetil)piperazina-1-il]-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-4) en 3 ml de diclorometano se mezclaron con 0,25 ml (3,23 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 24 h a 25 °C. Se concentró y se obtuvieron 219 mg del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,46$  min

EM (IENpos):  $m/z = 346$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedio 6 -5**

2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]etanona



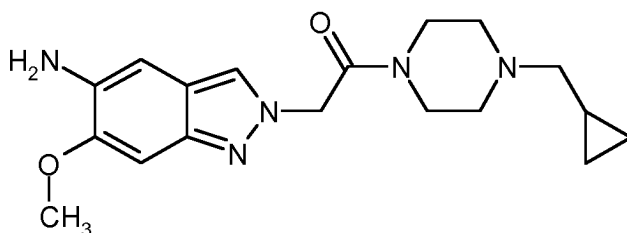
5 382 mg (0,86 mmol) de (2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-5) en 5 ml de diclorometano se mezclaron con 261  $\mu$ l (3,38 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 18 h a 25 °C. Se añadieron de nuevo 609  $\mu$ l (7,90 mmol) de ácido trifluoroacético y se siguió agitando a 25 °C hasta la reacción completa. Se concentró y se añadió tres veces tolueno y se retiró el tolueno en cada caso al vacío. Se obtuvieron 735 mg del compuesto del título como producto en bruto.

10 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 0,57 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 347 (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedio 6 -6**

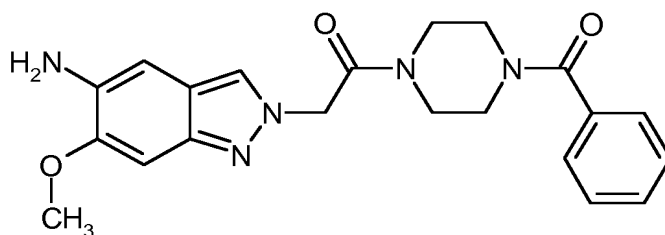
2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]etanona



15 De forma análoga al intermedio 6-5 se hicieron reaccionar 402 mg (0,86 mmol) de (2-{2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-6) con 663  $\mu$ l (8,61 mmol) de ácido trifluoroacético en 5 ml de diclorometano. Se obtuvieron 822 mg del compuesto del título como producto en bruto.

**Intermedio 6 -7**

2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona



20 De forma análoga al intermedio 6-3 se agitaron 808 mg (1,64 mmol) de {2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-7) con 1,26 ml (16,37 mmol) de ácido trifluoroacético en 10 ml de diclorometano durante 18 h a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 649 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 0,63 min

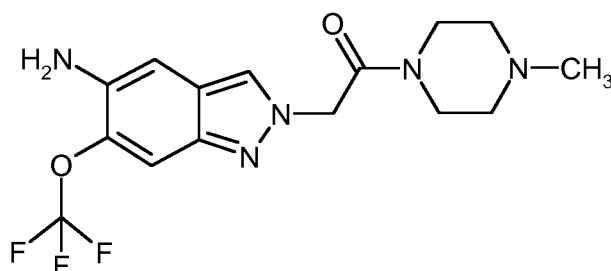
25 EM (IENpos):  $m/z$  = 394 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3,33 - 3,79 (8H), 3,81 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 5,27 (br. s., 2H), 6,62 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 5H), 7,76 (s, 1H).

**Intermedio 6 -8**

2-[5-amino-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-2-il]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona





De forma análoga al intermedio 6-4 se hicieron reaccionar 484 mg (1,06 mmol) de (2-{2-[4-(metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-8) con 815  $\mu$ l de ácido trifluoroacético en 5 ml de diclorometano. Después de la purificación se obtuvieron 320 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

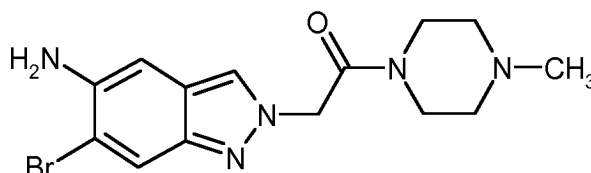
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 0,79$  min

EM (IENpos):  $m/z = 357$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,16 - 2,24$  (m, 3 H), 2,28 (t, 2 H), 2,32 - 2,40 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 3,49- 3,56(m, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 7,39(s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).

#### 10 Intermedio 6 -9

2-(5-amino-6-bromo-2H-indazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona



De forma análoga al intermedio 6-4 se hicieron reaccionar 293 mg (0,65 mmol) de {6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-9) con 499  $\mu$ l (6,48 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de diclorometano. Después del tratamiento se obtuvieron 210 mg (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

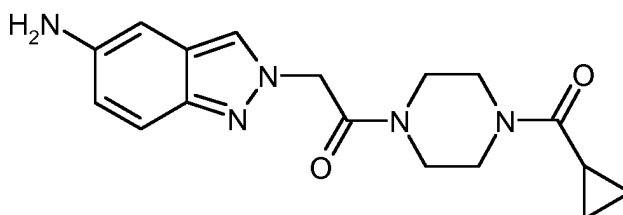
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 0,70$  min

EM (IENpos):  $m/z = 352$  (M(<sup>79</sup>Br)-H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,20$ (s, 3 H), 2,27(t, 2 H), 2,31- 2,40 (m, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 2 H), 3,49- 3,56(m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H).

#### Intermedio 6 -10

2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etanona



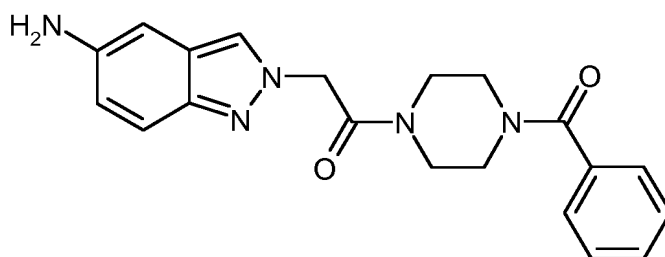
De forma análoga al intermedio 6-4 se hicieron reaccionar 2,3 g (5,38 mmol) de (2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-10) con 4,1 ml (53,8 mmol) de ácido trifluoroacético en 25 ml de diclorometano hasta dar 1,09 g (62 % del valor teórico) del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,47$  min

EM (IENpos):  $m/z = 328$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 Intermedio 6 -11

2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona



De forma análoga al intermedio 6-4 se hicieron reaccionar 4,20 g (9,06 mmol) de {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-11) con 6,98 ml (90,6 mmol) de ácido trifluoroacético hasta dar 3,27 g (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

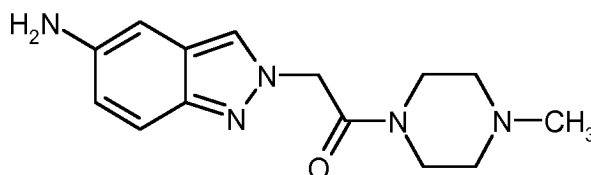
5 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,57$  min

EM (IENpos):  $m/z = 364$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>R (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,36 - 3,80$  (m, 8H), 4,78 (s, 2H), 5,33(s. a., 2H), 6,55(d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,30(d, 1H), 7,38 - 7,53(m, 5H), 7,81 (s, 1H).

#### Intermedio 6 -12

10 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona

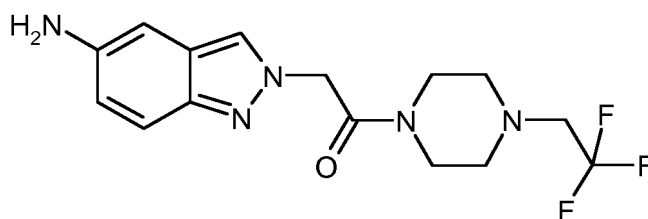


De forma análoga al intermedio 6-4 se agitaron 916 mg (2,45 mmol) de {2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-12) con 1,89 ml (24,5 mmol) de ácido trifluoroacético en diclorometano durante 24 h a 25 °C. Se concentró, el producto en bruto se disolvió en 10 ml de tetrahydrofurano y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con éter de dietilo. El sólido se disolvió en metanol y se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto del título como producto en bruto.

15

#### Intermedio 6 -13

2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etanona



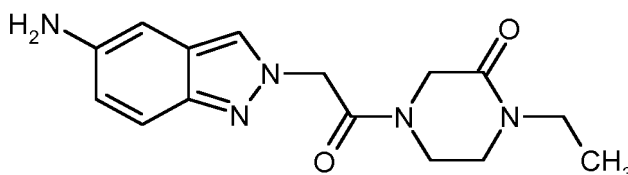
De forma análoga al intermedio 6-4 se mezclaron 634 mg (1,43 mmol) de (2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-13) en 5 ml de diclorometano con 1,1 ml (14,4 mmol) de ácido trifluoroacético se agitó durante 24 h a 25 °C. Se concentró, se añadió en cada caso dos veces tolueno y se evaporó. Se obtuvieron 1,0 g de un producto en bruto.

25 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,59$  min

EM (IENpos):  $m/z = 342$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 6 -14

4-[(5-amino-2H-indazol-2-il)acetil]-1-etilpiperazin-2-ona

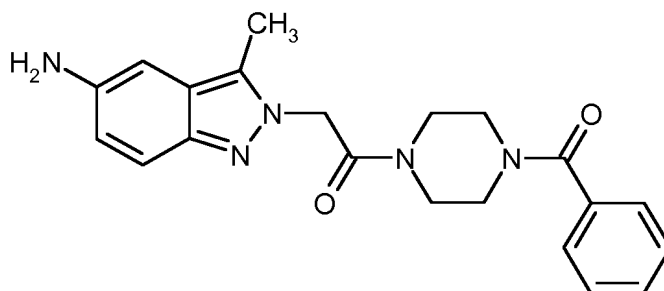


30 De forma análoga al intermedio 6-4 se mezclaron 1,92 g (3,59 mmol, 75 %) de {2-[2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-2-

5 oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-14) en 15 ml de diclorometano con 2,8 ml (35,9 mmol) de ácido trifluoroacético se agitó a 25 °C durante 24 h. Se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se filtró, se separó la fase orgánica y se extrajo con diclorometano. A este respecto en la fase acuosa se produjo un precipitado, que se aspiró y se lavó con agua y éter de dietilo. Después del secado se obtuvieron 636 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título como producto en bruto.

**Intermedio 6 -15**

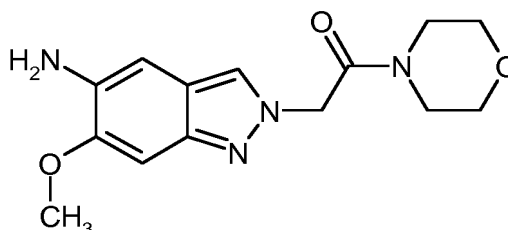
2-(5-amino-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona



10 130 mg (0,27 mmol) de 2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo en 3 ml de diclorometano se mezclaron con 0,21 ml (2,72 mmol) de ácido trifluoroacético, se agitó a 25 °C durante 24 h y se concentró. Se obtuvieron 204 mg del compuesto del título como producto en bruto.  
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,61$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 378$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedio 6 -16**

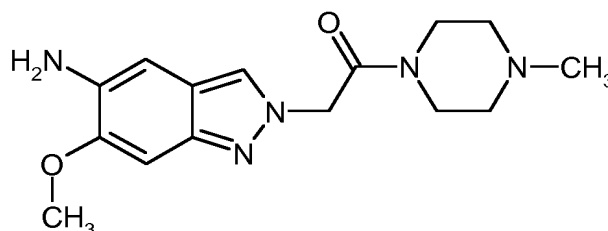
15 2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-(morfolin-4-il)etanona



20 De forma análoga al intermedio 6-4 se agitaron 1,16 g (2,97 mmol) de {6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-16) con 2,29 ml (29,7 mmol) de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano durante 24 h a 25 °C. Se añadieron otros 1,15 g (14,9 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante otras 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró tres veces con tolueno. El residuo se disolvió en tetrahydrofurano y se mezcló con éter de dietilo. El precipitado producido se aspiró, se lavó con éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 759 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.  
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 0,60$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 291$  (M+H)<sup>+</sup>.  
25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,45$ (s. a., 2 H), 3,51- 3,71 (m, 6 H), 3,93 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 7,10(s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H).

**Intermedio 6 -17**

2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona



30 De forma análoga al intermedio 6-16 se agitaron 1,25 g (3,10 mmol) de {6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-17) con 2,39 ml (31,0 mmol) de ácido trifluoroacético en 25 ml de diclorometano durante 5 h a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 534 mg (57 % del valor

teórico) del compuesto del título.

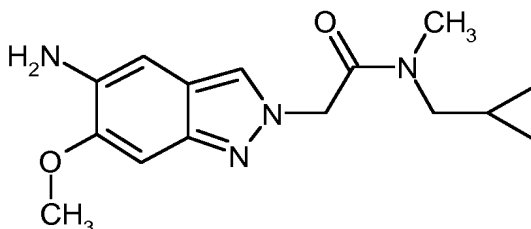
EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 0,61$  min

EM (IENpos):  $m/z = 304$  (M+H)<sup>+</sup>.

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,19$ (s, 3 H), 2,24- 2,30 (m, 2 H), 2,30- 2,37(m, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 2 H), 3,49- 3,54(m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,61 (s. a., 2 H), 5,23(s, 2 H), 6,63(s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H).

#### Intermedio 6 -18

2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-metilacetamida



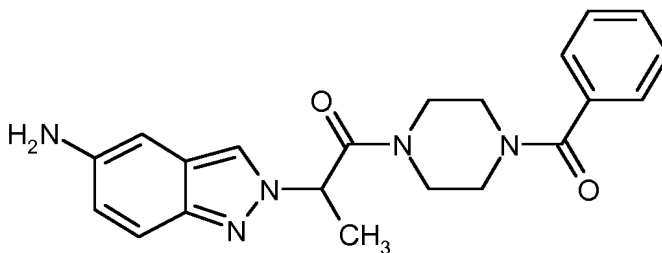
10 De forma análoga al intermedio 6-4 se dispusieron 353 mg (0,86 mmol, 95 %) de (2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-18) en 10 ml de diclorometano. Se añadieron 665  $\mu$ l (8,63 mmol) de ácido trifluoroacético, se agitó durante 24 h a 25 °C, se añadieron de nuevo 200  $\mu$ l de ácido trifluoroacético y se agitó durante 3 h. Se concentró, se añadió dos veces tolueno y se concentró en cada caso. Se obtuvieron 750 mg de un producto en bruto.

15 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,61$  min

EM (IENpos):  $m/z = 289$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 6 -19

2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)propan-1-ona

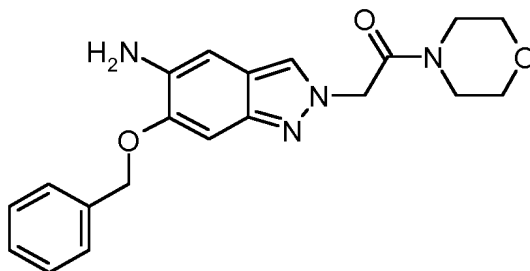


20 De forma análoga al intermedio 6-4 se dispusieron 3,70 g (7,75 mmol) de {2-[1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-19) (producto en bruto) en 40 ml de diclorometano. Se añadieron 6,0 ml (77,4 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó a 25 °C durante 24 h. Se vertió cuidadosamente sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano y se concentró. El producto en bruto se agitó con éter de dietilo. Se obtuvieron 2,4 g (75 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido marrón claro.

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,59$ (d, 3H), 2,9 - 3,7 (señales anchas, superpuestas), 4,78 (s, 2H), 5,74 (s a, 1H), 6,52(s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 7,25- 7,47 (m, 7,91 (s, 1H).

#### Intermedio 6 -20

2-[5-amino-6-(benciloxi)-2H-indazol-2-il]-1-(morfolin-4-il)etanona



30 De forma análoga al intermedio 6-4 se dispusieron 3,65 g (7,82 mmol) de {6-(benciloxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de *tert*-butilo (intermedio 5-20) en 50 ml de diclorometano. Se añadieron 6,0 ml (78,2 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó a 25 °C durante 24 h. Se vertió cuidadosamente sobre una solución

saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se concentraron. Se obtuvieron 2,72 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

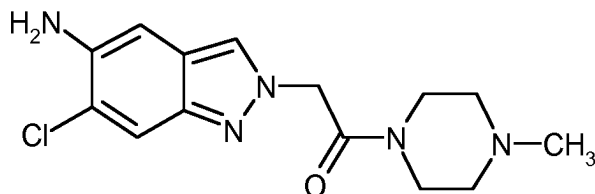
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,85$  min

5 EM (IENpos):  $m/z = 312$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 3,59$  (s, 4 H), 3,65 (d, 4 H), 5,15 (s, 4 H), 6,78 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,34- 7,44(m, 3 H), 7,46 - 7,50 (m, 2 H), 7,71 - 7,74 (m, 1 H).

#### Intermedio 6 -21

2-(5-amino-6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona



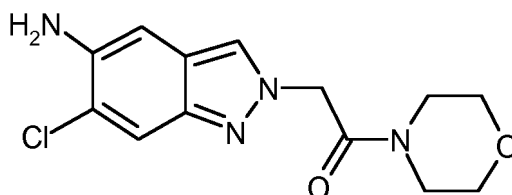
10

A 299 mg de {6-cloro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de bencilo (intermedio 5-21) se pusieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético helado y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se vertió sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina, se filtró a través de un filtro repelente de agua y se concentró. Después de la purificación mediante HPLC preparativa (procedimiento P2) se obtuvo un sólido, que se agitó con éter de dietilo. Después del secado se obtuvieron 101 mg del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 2,18(s, 3H), 2,22- 2,39(m, 4H), 3,38- 3,56(m), 4,96 (s, 2H), 5,33(s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,94 (d, 1H).

15

#### Intermedio 6 -22

2-(5-amino-6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-(morfolin-4-il)etanona



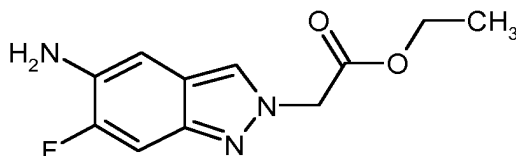
20

De forma análoga a la preparación del intermedio 6-21 se agitaron 254 mg de {6-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamato de bencilo (intermedio 5-22) con 3 ml de ácido trifluoroacético durante 6 días a temperatura ambiente. Después de un tratamiento acuoso análogo se obtuvieron 137 mg del compuesto del título como producto en bruto

25 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,60$  min (detector UV: TIC). Masa hallada 294,00.

#### Intermedio 7 -1

(5-amino-6-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo



30

De forma análoga al intermedio 6-4 se hicieron reaccionar 1,1 g (3,3 mmol) de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-fluoro-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-5) con 1,92 ml (24,9 mmol) de ácido trifluoroacético en 11 ml de diclorometano. Después del tratamiento se obtuvieron 790 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

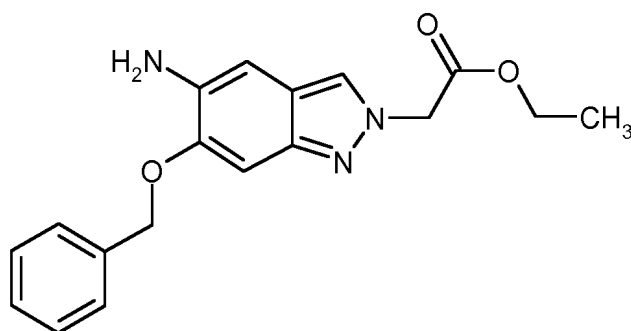
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,67$  min

EM (IENpos):  $m/z = 238$  (M+H)<sup>+</sup>.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,21$  (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 4,93(s, 2H), 5,24(s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,21(d, 1H), 8,80 (s, 1H).

#### Intermedio 7 -2

[5-amino-6-(benciloxi)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo

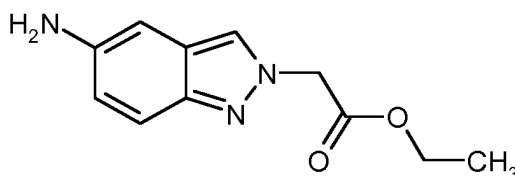


De forma análoga al intermedio 6-4 se hicieron reaccionar 2,37 g (5,56 mmol) de {6-(benciloxi)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-4) con 3,24 ml (41,8 mmol) de ácido trifluoroacético en 25 ml de diclorometano. Después del tratamiento se obtuvieron 1,79 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,91$  min  
 EM (IENpos):  $m/z = 326$  (M+H)<sup>+</sup>.  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 1,29$ (t, 3 H), 4,25 (c, 2 H), 5,07(s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,31 - 7,45 (m, 3 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H).

#### 10 Intermedio 7 -3

(5-amino-2H-indazol-2-il)acetato de etilo

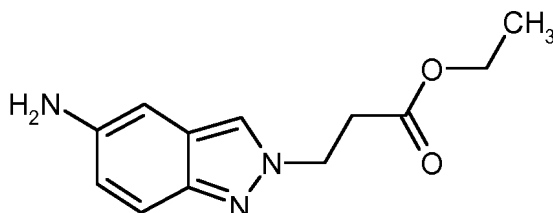


De forma análoga al intermedio 6-4 se mezclaron 5,00 g (15,7 mmol) de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}acetato de *tert*-butilo (intermedio 3-7) en 75 ml de diclorometano con 9,0 ml (117,4 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 24 h a 25 °C. Se vertió sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separó la fase orgánica y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secó y se concentró. Se obtuvieron 3,4 g del compuesto del título en forma de sólido marrón.

- 15 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,47$  min  
 EM (IENpos):  $m/z = 220$  (M+H)<sup>+</sup>.  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,18$ (t, 3H), 2,49 (s. a., 1H), 4,12 (c, 2H), 4,80(s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,52(dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,87 (d, 1H).

#### Intermedio 7 -4

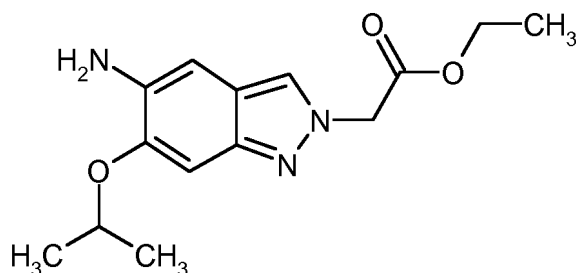
3-(5-amino-2H-indazol-2-il)propanoato de etilo



- 25 De forma análoga al intermedio 7-1 se hicieron reaccionar 640 mg (1,92 mmol) de 3-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-il}propanoato de etilo (intermedio 3-9), con 1,1 ml (14,4 mmol) de ácido trifluoroacético. Se obtuvieron 391 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título.  
 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,50$  min  
 EM (IENpos):  $m/z = 234$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 Intermedio 7 -5

(5-amino-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)acetato de etilo



De forma análoga al intermedio 7-1 se hicieron reaccionar 1,8 g (4,84 mmol) de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (intermedio 3-10) con 2,8 ml (36,3 mmol) de ácido trifluoroacético. Se obtuvieron 1,3 g (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

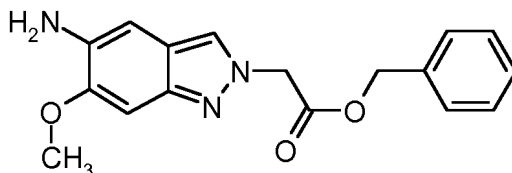
5 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,69$  min

EM (IENpos):  $m/z = 278$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,21$  (t, 3H), 1,32(d, 6H), 4,15 (c, 2H), 4,59(s, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,64(s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,83 (s, 1H).

#### Intermedio 7 -6

10 (5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)acetato de bencilo



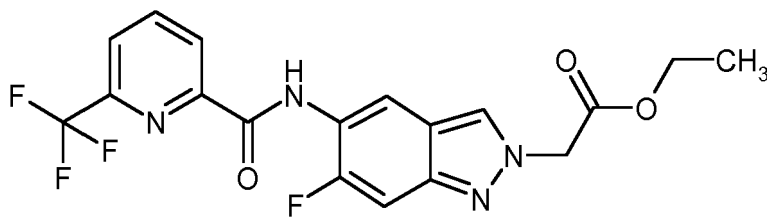
De forma análoga al intermedio 7-1 se hicieron reaccionar 25,7 g (60,1 mmol) de {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-metoxi-2H-indazol-2-il}acetato de bencilo (intermedio 3-2) con 23,1 ml (300,3 mmol) de ácido trifluoroacético. Se obtuvieron 20,5 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,85$  min

EM (IENpos):  $m/z = 312$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Intermedio 8 -1

[6-cloro-5-{{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino}-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



20 221 mg (1,16 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico se agitaron con 177 mg (1,16 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol-hidrato y 444 mg (2,32 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 5,5 ml de dimetilformamida durante 30 min a 25 °C. Se añadieron 250 mg (1,05 mmol) de (5-amino-6-fluor-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (intermedio 7-1) y se agitaron durante 30 min a 25 °C. Se vertió sobre 150 ml de agua, se aspiró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 366 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

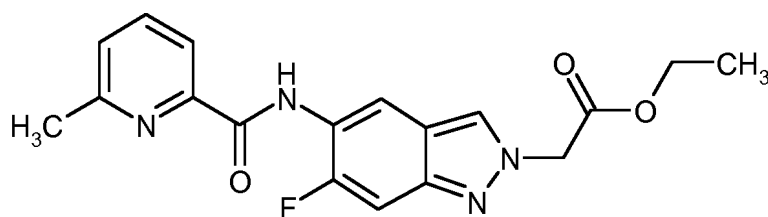
25 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,23$  min

EM (IENpos):  $m/z = 411$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,22$  (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 5,41(s, 2H), 7,55(d, 1H), 8,21(m, 1H), 8,36 - 8,51(m, 4H), 10,27 (m, 1H).

#### Intermedio 8 -2

30 (6-fluoro-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo

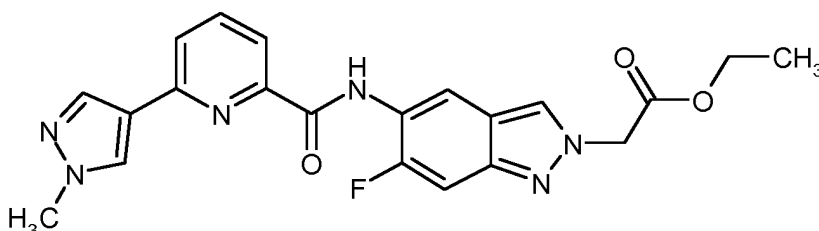


De forma análoga al intermedio 8-1 se hicieron reaccionar 159 mg (1,16 mmol) de ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico con 250 mg (1,05 mmol) de (5-amino-6-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (intermedio 7-1). Después del tratamiento se obtuvieron 316 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,17$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 357$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 8 -3

[6-fluoro-5-({[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo

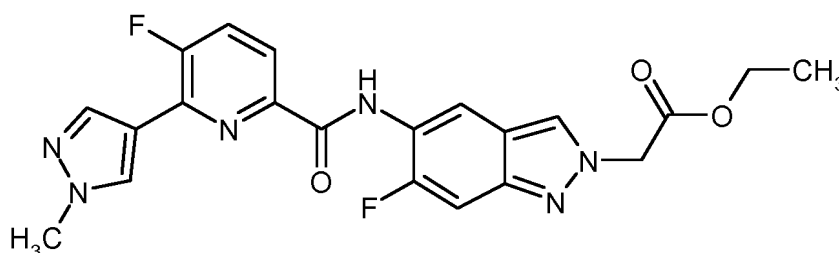


- 10 De forma análoga al intermedio 8-1 se hicieron reaccionar 235 mg (1,16 mmol) de ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico con 250 mg (1,05 mmol) de (5-amino-6-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (intermedio 7-1). Después del tratamiento se obtuvieron 364 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,05$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Intermedio 8 -4

[6-fluoro-5-({[5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo

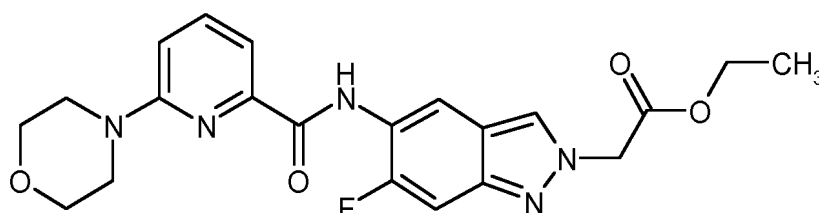


- 20 De forma análoga al intermedio 8-1 se hicieron reaccionar 235 mg (1,0 mmol) de ácido 5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico (intermedio 19-5) con 250 mg (1,05 mmol) de (5-amino-6-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (intermedio 7-1). Después del tratamiento se obtuvieron 326 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,13$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 442$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 8 -5

- 25 [6-fluoro-5-({[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



De forma análoga al intermedio 8-1 se hicieron reaccionar 222 mg (0,97 mmol) de ácido 6-(morfolin-4-il)piridin-2-



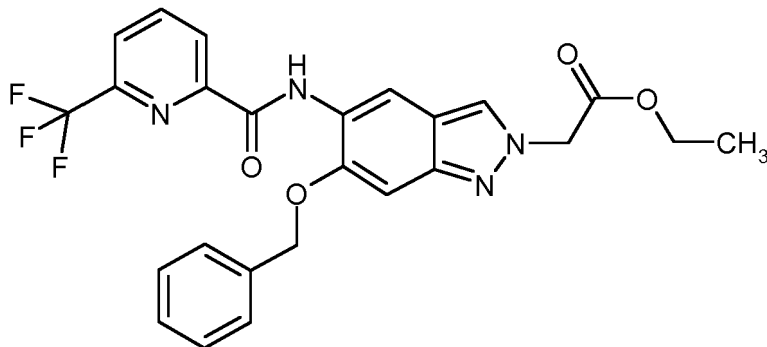
carboxílico con 230 mg (0,97 mmol) de (5-amino-6-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (intermedio 7-1). Después del tratamiento se obtuvieron 414 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,12$  min

EM (IENpos):  $m/z = 428$  (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 Intermedio 8 -6

[6-(benciloxi)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



1,79 g (5,5 mmol) de [5-amino-6-(benciloxi)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 7-2) se mezcló con 1,26 g (6,6 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico, 842 mg (5,5 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol-hidrato y 2,11 g (11,0 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 2,3 ml (16,5 mmol) de trietilamina en 75 ml de tetrahidrofurano a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se mezcló con agua. El sólido producido se aspiró y se lavó dos veces con agua y dos veces con éter de dietilo. El sólido amarillo se secó al vacío. Se obtuvieron 2,44 g (89 % del valor teórico) de producto.

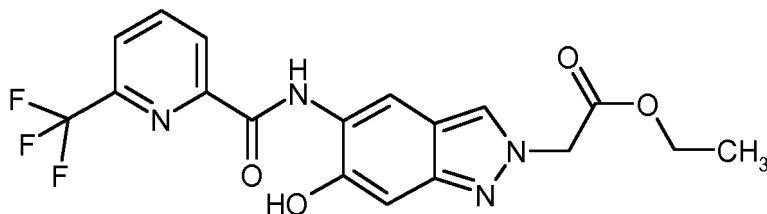
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,42$  min

EM (IENpos):  $m/z = 499$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta = 1,23$  (t, 3 H), 4,18 (c, 2 H), 5,31(s, 2 H), 5,33(s, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,34-7,47(m, 3 H), 7,54- 7,61 (m, 2 H), 8,18 (d, 1 H), 8,32- 8,42 (m, 2 H), 8,43- 8,52(m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,47(s, 1 H).

### Intermedio 8 -7

[6-hidroxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



1,0 g (2,01 mmol) de [6-(benciloxi)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-6) se disolvieron en 40 ml de etanol y se sometió el matraz al vacío y a continuación se lavó con nitrógeno (el procedimiento se repitió aún dos veces). Se añadieron 213 mg (0,2 mmol) de paladio sobre carbón y el matraz se sometió al vacío y se lavó con hidrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 6 h a 25 °C a presión normal de hidrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE con celite y se concentró. Se obtuvieron 783 mg (96 % del valor teórico)de producto.

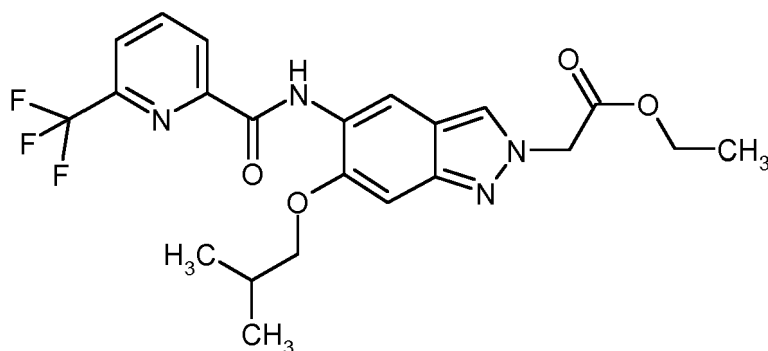
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,08$  min

EM (IENpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta = 1,22$  (t, 3 H), 4,17 (c, , 2 H), 5,28(s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H), 8,27(s, 1 H), 8,40(t, 1 H), 8,47(d, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

### Intermedio 8 -8

[6-isobutoxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



200 mg (0,49 mmol) de [6-hidroxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-7) se disolvieron en 1,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y se mezclaron con agitación con 203 mg (1,47 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión se agitó durante 10 min a 25 °C y a continuación se añadieron 80 µl (0,73 mmol) de 1-bromo-2-metilpropano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100 °C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se mezcló con acetato de etilo. Se produjo un sólido, que se aspiró y se lavó dos veces con agua y dos veces con éter de dietilo. El sólido verdoso se secó durante 3 h en la estufa de secado. Se obtuvieron 200 mg (88 % del valor teórico) de producto.

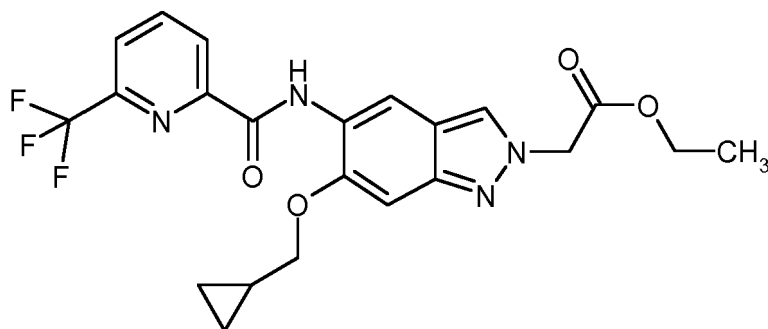
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,45$  min

EM (IENpos):  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,12$ (d, 6 H), 1,22 (t, 3 H), 2,19 (dt, 1 H), 3,96 (d, 2 H), 4,17 (c, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,32(s, 1 H), 8,37 - 8,45 (m, 1 H), 8,46 - 8,51(m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).

#### Intermedio 8 -9

[6-(ciclopropilmetoxi)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



De forma análoga al intermedio 8-5 se hicieron reaccionar 200 mg (0,49 mmol) de [6-hidroxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-7) con 71 µl (0,73 mmol) de (bromometil)ciclopropano. Después del tratamiento se obtuvieron 223 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,38$  min

EM (IENpos):  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 0,38$ - 0,50 (m, 2 H), 0,69 - 0,84 (m, 2 H), 1,30(t, 3 H), 1,45 (s. a., 1 H), 3,98 (d, 2 H), 4,27(c, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,13 (t, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H).

#### Intermedio 8 -10

[6-(piridin-2-ilmetoxi)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



413  $\mu$ l (3,71 mmol) de bromoacetato de etilo y 770  $\mu$ l (3,71 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina y se agitó durante otras 6 h a 65 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 143 mg del compuesto del título como producto en bruto.

Otro 637 mg del compuesto del título se obtuvieron mediante adición de agua al filtrado de la reacción, extracción con acetato de etilo, lavado de la fase orgánica con solución de ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, solución saturada de cloruro de sodio, secado, concentrado y agitación del residuo con acetato de etilo.

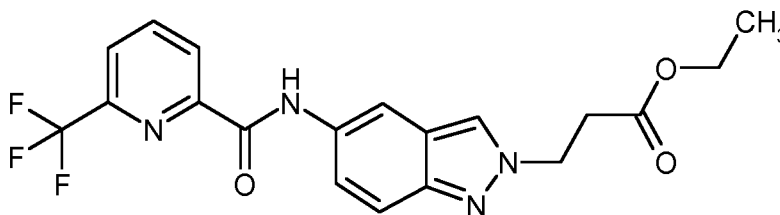
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,31$  min

EM (IENpos):  $m/z = 437$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,23$  (t, 3H), 1,51(t, 3H), 4,14 - 4,27 (m, 4H), 5,31(s, 2H), 7,10(s, 1H), 8,18 - 8,23 (m, 1H), 8,31(s, 1H), 8,37 - 8,44 (m, 1H), 8,45- 8,49(m, 1H), 8,73(s, 1H), 10,74(s, 1H).

#### Intermedio 8 -13

3-[5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]propanoato de etilo



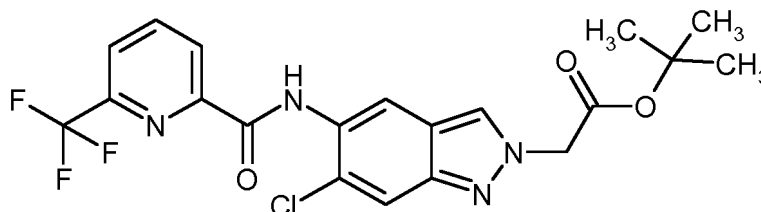
De forma análoga al intermedio 8-1 se hicieron reaccionar 194 mg (0,83 mmol) de 3-(5-amino-2H-indazol-2-il)propanoato de etilo (intermedio 7-4), con 175 mg (0,91 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico. Se obtuvieron 285 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,17$  min

EM (IENpos):  $m/z = 407$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 8 -14

[6-cloro-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo



Se dispusieron 4,48 g (12,2 mmol) de *N*-(6-cloro-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermedio 14-1) en 40 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 3,61 ml (24,5 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético y 5,19 ml (24,5 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina y se dejó agitar durante 5,5 h a 70 °C. Se añadieron de nuevo 3,61 ml (24,5 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético y 5,19 ml (24,5 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina, se agitó durante 18 h a 65 °C, se añadieron de nuevo 1,81 ml (12,3 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético y 2,60 ml (12,3 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina y se dejó agitar durante otras 6 h a 65 °C. Se filtró, se mezcló el filtrado con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio y se concentró. Después de la agitación del producto en bruto con acetato de etilo se obtuvieron después del secado 1,45 g (26% del valor teórico) del compuesto del título.

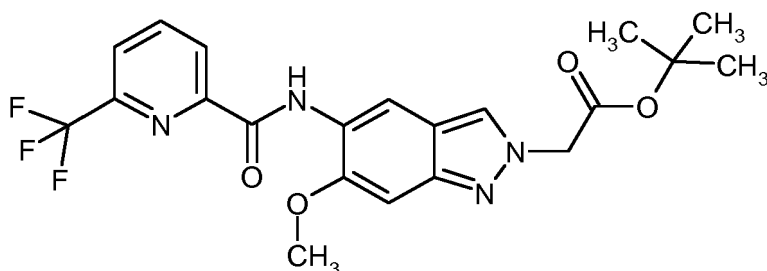
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,43$  min

EM (IENpos):  $m/z = 455$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN 1H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,45$  (s, 9H), 5,32 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,23(d, 1H), 8,38 - 8,44 (m, 1H), 8,45- 8,49(m, 1H), 8,49(s, 1H), 8,66(s, 1H), 10,5(s, 1H).

#### Intermedio 8 -15

[6-metoxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo



2,00 g (5,95 mmol) de N-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (intermedio 14-2) se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron a 25 °C con 4,39 ml (29,7 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético y 6,37 ml (29,7 mmol) de *N,N*-diclohexilmetilamina. La solución se agitó durante 3 h a 70 °C.

5 Se añadieron otros 0,87 ml (5,95 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético y 1,27 ml (5,95 mmol) de *N,N*-diclohexilmetilamina y se agitó durante otras 24 h a 70 °C. El sólido se retiró mediante filtración en la mezcla de reacción y se lavó dos veces con tetrahidrofurano. El cristalizado con pureza de regioisómeros se secó durante 3 h en la estufa de secado al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 1,58 g (59 % del valor teórico) de producto.

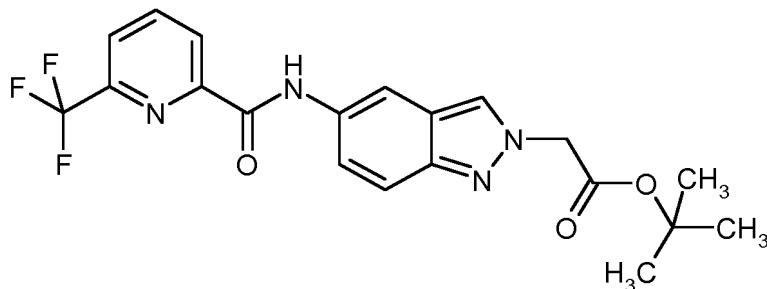
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,36$  min

10 EM (IENpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 1,50$ (s, 9 H), 4,04(s, 3 H), 5,04(s, 2 H), 7,06(s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,12(t, 1 H), 8,50(d, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Intermedio 8 -16

5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo

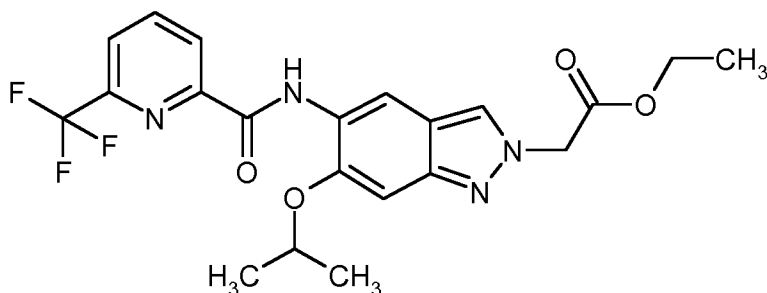


15 Una solución de 582 mg (1,90 mmol) de N-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermedio 14-4) y 309  $\mu$ l (2,09 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida se mezclaron con 525 mg (3,80 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. Se mezcló con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. De la fase de acetato de etilo precipitó un sólido, que se aspiró y se lavó con acetato de etilo. El secado al vacío dio 72 mg (8 % del valor teórico) del compuesto del título. Se concentró la fase de acetato de etilo y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. A este respecto se obtuvieron otros 151 mg (19 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d6):  $\delta = 1,45$  (s, 9H), 5,27(s, 2H), 7,56- 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 1H), 8,17(dd, 1H), 8,30 - 8,39 (m), 8,39 - 8,43 (m,1H), 10,38(s, 1H).

#### 25 Intermedio 8 -17

[6-isopropoxi-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



30 De forma análoga al intermedio 8-1 se hicieron reaccionar 300 mg (1,08 mmol) de (5-amino-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (intermedio 7-5) con 227 mg (1,19 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico. Se obtuvieron 487 g (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

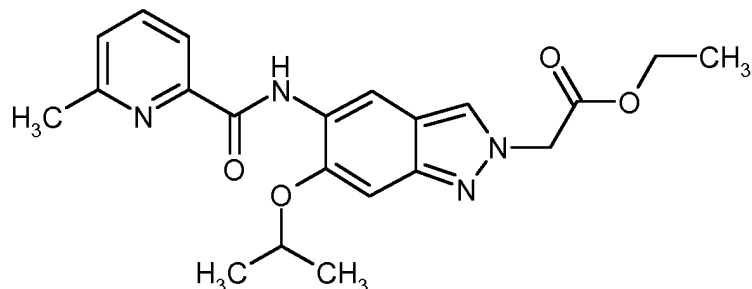
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,34$  min

EM (IENpos):  $m/z = 451 (M+H)^+$ .

RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,23$  (t, 3H), 1,41(d, 6H), 4,18 (c, 2H), 4,79 - 4,92 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,18(s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,33(s, 1H), 8,37 - 8,50(m, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,75(s, 1H).

#### Intermedio 8 -18

- 5 (6-isopropoxi-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo



De forma análoga al intermedio 8-2 se hicieron reaccionar 0,3 g (1 mmol) de (5-amino-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 7-5), con 137 mg (1,2 mmol) de ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico. Se obtuvieron 380 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

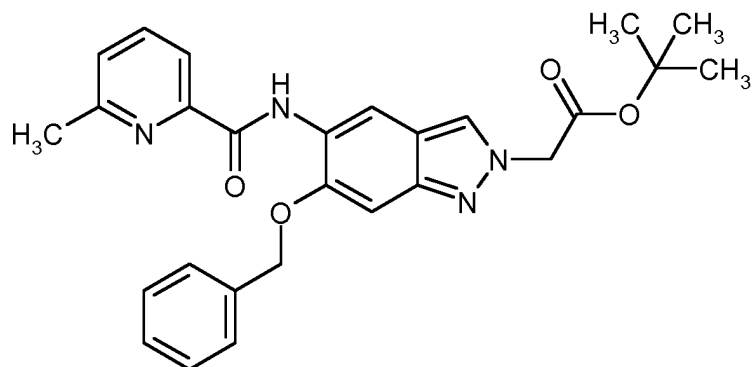
- 10 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,28$  min

EM (IENpos):  $m/z = 397 (M+H)^+$ .

RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,22$  (t, 3H), 1,45(d, 6H), 2,62(s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 5,31(s, 2H), 7,15(s, 1H), 7,52- 7,60 (m, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 2H), 8,29(s, 1H), 8,72(s, 1H), 10,99(s, 1H).

#### Intermedio 8 -19

- 15 [6-(benciloxi)-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *terc*-butilo



De forma análoga al intermedio 8-15 se disolvieron 1,00 g (2,79 mmol) de N-(6-(benciloxi)-1H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida (intermedio 14-5) en 20 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron a 25 °C con 1,64 ml (11,2 mmol) de éster de *terc*-butilo de ácido bromoacético y 2,39 ml (11,2 mmol) de *N,N*-diclohexilmetilamina. Después de 3 h a 70 °C se añadieron de nuevo otros 1,64 ml (11,2 mmol) de éster de *terc*-butilo de ácido bromoacético y 2,39 ml (11,2 mmol) de *N,N*-diclohexilmetilamina y se agitó durante otras 24 h a 70 °C. El sólido se retiró mediante filtración en la mezcla de reacción y se lavó dos veces con tetrahidrofurano. El cristalizado con pureza de regioisómeros se secó durante 3 h en la estufa de secado al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 971 mg (74 % del valor teórico) de producto.

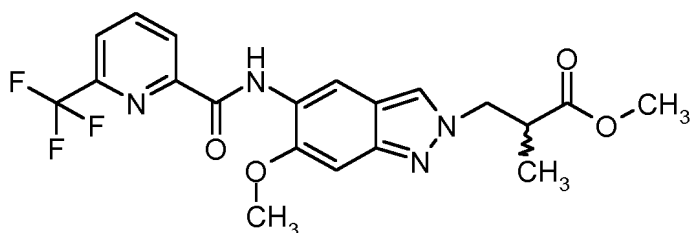
- 25 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,47$  min

EM (IENpos):  $m/z = 473 (M+H)^+$ .

RMN  $^1H$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,45$  (s, 9H), 2,43(s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,31(s, 2H), 7,29(s, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 3H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,93 - 7,97 (m, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 1H), 8,29(d, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,87(s, 1H).

- 30 **Intermedio 8 -20**

3-[6-metoxi-5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropanoato de metilo



200 mg (0,60 mmol) de N-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (intermedio 14-2) en 5 ml de acetonitrilo se mezclaron con 164 mg (1,19 mmol) de carbonato de potasio y 83  $\mu$ l (0,65 mmol) de (2R)-3-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se agitó a 85 °C durante 24 h. Se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se filtró a través de un filtro repelente de agua y se concentró. El producto en bruto se disolvió en 2,0 ml de dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa. La fracción de producto se liofilizó. Se obtuvieron 25 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título.

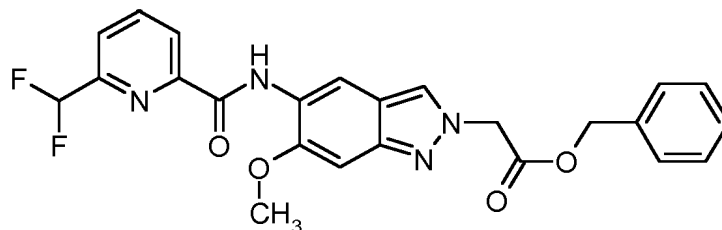
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 1,23 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 437 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN 1H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,08(d, 3 H), 3,13(c, 1 H), 3,55(s, 3 H), 4,04(s, 3 H), 4,48(dd, 1 H), 4,62 (dd, 1 H), 7,40(s, 1 H), 8,02(s, 1 H), 8,17 - 8,26 (m, 1 H), 8,40(t, 1 H), 8,47(d, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,42(s, 1 H).

### Intermedio 8 -21

5-([6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il]acetato de bencilo



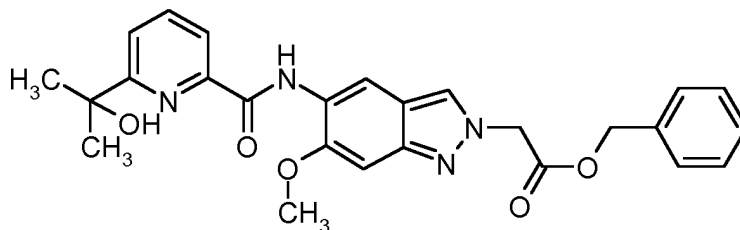
De forma análoga al intermedio 8-6 se agitaron 400 mg (1,29 mmol) de (5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)acetato de bencilo (intermedio 7-6) con 245 mg (1,41 mmol) de ácido 6-(difluorometil)piridin-2-carboxílico (n.º de CAS 1256824-41-5), 197 mg (1,29 mmol) 1-hidroxi-1H-benzotriazol-hidrato y 493 mg (2,57 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 537  $\mu$ l (3,85 mmol) de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se concentraron. El producto en bruto se recogió en éter de dietilo y algo de agua y se agitó durante 30 minutos. El sólido se aspiró, se lavó tres veces con éter de dietilo y se secó en la estufa de secado. Se obtuvieron 401 mg (48 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 1,29 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 467 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 8 -22

5-([6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il]carbonil)amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il]acetato de bencilo



De forma análoga al intermedio 8-6 se agitaron 300 mg (0,96 mmol) de (5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)acetato de bencilo (intermedio 7-6) con 295 mg (1,16 mmol) de 6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-11), 148 mg (0,96 mmol) 1-hidroxi-1H-benzotriazol-hidrato y 277 mg (1,45 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 403  $\mu$ l (2,89 mmol) de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en 4 ml de dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa según el procedimiento P5 (gradiente: 0 - 15 min 30 - 70% de B, caudal: 150 ml/min). La fracción de producto se liofilizó. Se obtuvieron 209 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

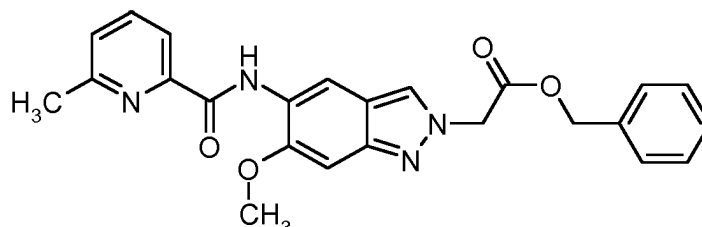
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,19$  min

EM (IENpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,57$  (s, 6 H), 4,00(s, 3 H), 5,21(s, 2 H), 5,41(s, 2 H), 5,47(s, 1 H), 7,13(s, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 5 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,99 - 8,12 (m, 2 H), 8,33(s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H).

#### 5 Intermedio 8 -23

(6-metoxi-5-([6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acetato de bencilo



10

7,57 g (19,0 mmol) de N-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida (intermedio 14-6) se agitaron con 6,03 ml (38,1 mmol) de éster de bencilo de ácido bromoacético en 100 ml de tetrahidrofurano en presencia de 8,01 ml (38,1 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina durante 2,5 h a 70 °C y durante 17 h a 60 °C. Se añadieron de nuevo 3,02 ml (19,1 mmol) de éster de bencilo de ácido bromoacético y 4,01 ml (19,1 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina y se agitó durante otras 24 h a 70 °C. El sólido se aspiró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se filtró dos veces, se lavó dos veces con acetato de etilo y se secó el sólido. El filtrado se mezcló con agua y después de la separación de fase se lavó otra vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se filtraron a través de un filtro repelente de agua y se concentraron. El producto en bruto se mezcló con acetato de etilo y se agitó durante 15 minutos. El sólido se aspiró y se lavó tres veces con acetato de etilo y se secó en la estufa de secado. En total se consiguieron 6,02 g (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

15

EM-CL (procedimiento A3):  $R_t = 1,25$  min

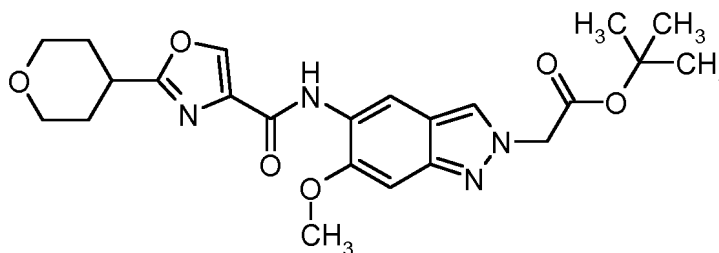
EM (IENpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,63$  (s, 3 H), 4,01(s, 3 H), 5,21(s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,11(s, 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 5 H), 7,55(dd, 1 H), 7,93 -8,02 (m, 2 H), 8,30 - 8,33 (m, 1 H), 8,73(s, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

20

#### Intermedio 8 -24

[6-metoxi-5-([2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo



25

1,19 g (1,77 mmol) de N-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (intermedio 14-7) se agitaron con 524  $\mu$ l (3,55 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético en 10 ml de tetrahidrofurano en presencia de 752  $\mu$ l (3,55 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina durante 2,5 h a 70 °C y durante 17 h a 60 °C. Se añadieron de nuevo 1,51 ml (9,5 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético y 2,00 ml (9,5 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina y se agitó durante otras 6 h a 70 °C. El sólido se aspiró y se lavó tres veces con acetato de etilo. El filtrado se mezcló con agua y después de la separación de fase se lavó otra vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se filtraron a través de un filtro repelente de agua y se concentraron. El producto en bruto se mezcló con acetato de etilo, el sólido se aspiró y se lavó tres veces con acetato de etilo y se secó en la estufa de secado. En total se consiguieron 330 mg (41% del valor teórico) del compuesto del título.

30

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,23$  min

EM (IENpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>.

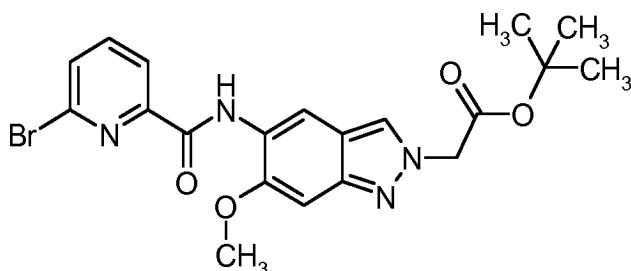
RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,44$  (s, 9 H), 1,72 - 1,86 (m, 2 H), 1,91 -2,02 (m, 2 H), 3,17- 3,27(m, 1 H), 3,48 (td, 2 H), 3,92 (dt, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,18(s, 2 H), 7,10(s, 1 H), 8,26(d, 1 H), 8,57(s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,41(s, 1 H).

35

#### 40 Intermedio 8 -25

(5-([6-bromopiridin-2-il]carbonil]amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo





4,20 g (12,10 mmol) de 6-bromo-N-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida (intermedio 14-8) se agitaron con 3,57 ml (24,20 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético en 50 ml de tetrahidrofurano en presencia de 5,18 ml (24,20 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina durante 2 h a 70 °C y durante 17 h a 60 °C. Se añadieron de nuevo 3,57 ml (24,20 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético y 5,18 ml (24,20 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina y se agitó durante otras 24 h a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió mediante baño de hielo y el sólido producido se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 3,67 g (66 % del valor teórico) del compuesto del título.

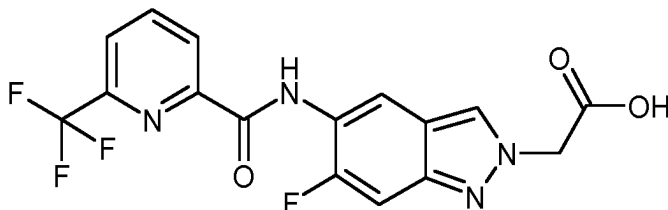
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,33$  min

EM (IENpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,44$  (s, 9 H) 4,00 (s, 3 H) 5,20(s, 2 H) 7,14(s, 1 H) 7,90 - 8,10 (m, 2 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,29(s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 10,31(s, 1 H).

#### Intermedio 9 -1

ácido [6-fluoro-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acético



381 mg (0,93 mmol) de [6-fluoro-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-1) se suspendieron en 9,2 ml de tetrahidrofurano y 0,45 ml de etanol y entonces se mezclaron con una solución de 222 mg (9,3 mmol) de hidróxido de litio en 2,3 ml de agua. Se agitó durante 30 min a 25 °C y después se acidificó con enfriamiento con hielo a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N. Después se añadieron 10 ml de agua y se aspiró el precipitado. Se obtuvieron 332 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

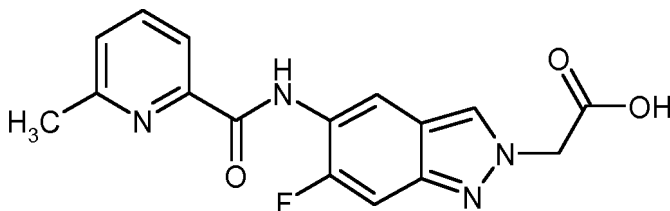
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,04$  min

EM (IENpos):  $m/z = 383$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,30$  (s, 2H), 7,55(d, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,34 - 8,54 (m, 4H), 10,26 (m, 1H), 13,30 (s a, 1H).

#### Intermedio 9 -2

ácido (6-fluoro-5-([6-metilpiridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acético



De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 316 mg (0,89 mmol) de (6-fluoro-5-([6-metilpiridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-2) con 212 mg (8,87 mmol) de hidróxido de litio en 2,2 ml de agua, 8,8 ml de tetrahidrofurano y 0,44 ml de etanol. Después del tratamiento se obtuvieron 302 mg del compuesto del título como producto en bruto.

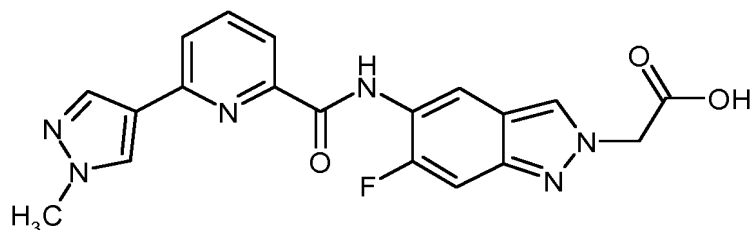
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,99$  min

EM (IENpos):  $m/z = 329$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 2,62$  (s, 3 H), 5,28(s, 2 H), 7,44 - 7,63 (m, 2 H), 7,90 - 8,06 (m, 2 H), 8,45(s, 1 H), 8,56(d, 1 H), 10,38(d, J=1 H).

**Intermedio 9 -3**

ácido [6-fluoro-5-({[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético



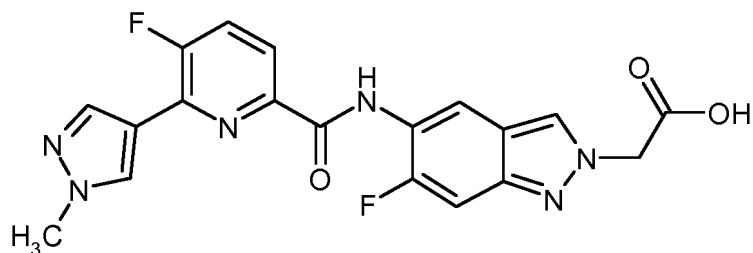
5 De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 364 mg (0,86 mmol) de [6-fluoro-5-({[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-3) con 206 mg (8,6 mmol) de hidróxido de litio en 2,1 ml de agua, 8,5 ml de tetrahidrofurano y 0,42 ml de etanol. Después del tratamiento se obtuvieron 302 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,87$  minEM (IENpos):  $m/z = 395$  (M+H)<sup>+</sup>.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,93$  (s, 3H), 5,30(s, 2H), 7,55(d, 1H), 7,92 (t, 2H), 8,03 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,39(d, 1H), 8,46(s, 1H), 8,52(s, 1H), 10,51(s, 1H), 13,26 (s a, 1H).

**Intermedio 9 -4**

ácido [6-fluoro-5-({[5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético



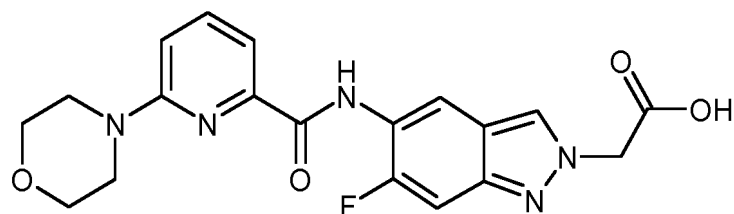
15 De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 326 mg (0,74 mmol) de [6-fluoro-5-({[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-4) con 177 mg (7,4 mmol) de hidróxido de litio en 1,8 ml de agua, 7,3 ml de tetrahidrofurano y 0,36 ml de etanol. Después del tratamiento se obtuvieron 305 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,95$  minEM (IENpos):  $m/z = 413$  (M+H)<sup>+</sup>.

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,96$  (s, 3H), 5,30(s, 2H), 7,54(d, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,27 (m, 2H), 8,46(s, 1H), 8,53(s, 1H), 10,42(s, 1H), 13,29 (s a, 1H).

**Intermedio 9 -5**

ácido [6-fluoro-5-({[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético



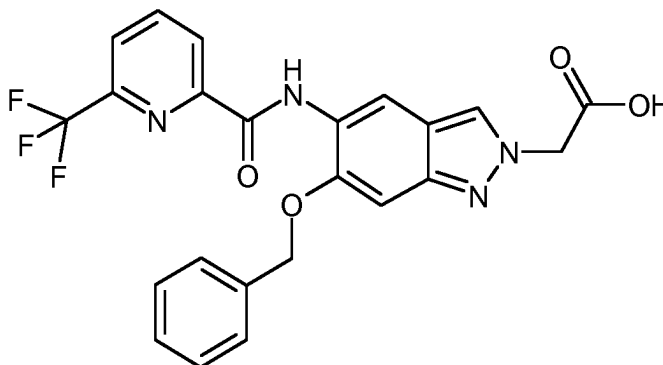
25 De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 436 mg (1,02 mmol) de [6-fluoro-5-({[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-5) con 244 mg (10,2 mmol) de hidróxido de litio en 2,5 ml de agua, 10 ml de tetrahidrofurano y 0,5 ml de etanol. Después del tratamiento se obtuvieron 295 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,95$  minEM (IENpos):  $m/z = 400$  (M+H)<sup>+</sup>.

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,59$  (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 5,26(s, 2H), 7,15(d, 1H), 7,42- 7,59(m, 2H), 7,82 (t, 1H), 8,40 - 8,51(m, 2H), 10,28 (m, 1H).

**Intermedio 9 -6**

ácido [6-(benciloxi)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético



5 De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 75 mg (0,15 mmol) de [6-(benciloxi)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-6) con 18 mg (0,75 mmol) de hidróxido de litio en 271  $\mu$ l de agua y 2,5 ml de tetrahidrofurano. Después de la purificación se obtuvieron 59 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

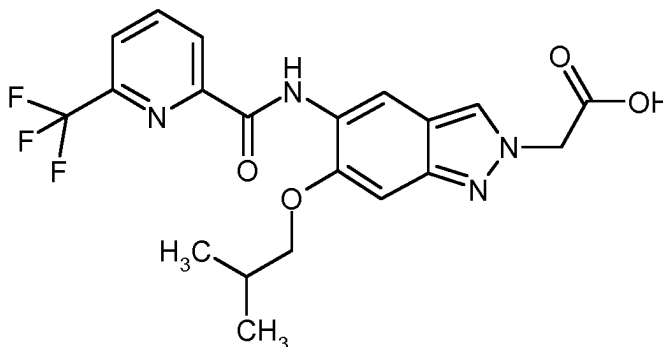
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,26$  min

EM (IENpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,31$  (s, 1 H), 7,33- 7,47(m, 3 H), 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 8,12- 8,22 (m, 1 H), 8,31(s, 1 H), 8,39(s, 1 H), 8,46 - 8,51(m, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 10,47(s, 1 H).

**Intermedio 9 -7**

ácido [6-isobutoxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético



15 De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 200 mg (0,43 mmol) de [6-isobutoxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-8) con 51 mg (2,15 mmol) de hidróxido de litio en 776  $\mu$ l de agua y 10 ml de tetrahidrofurano. Después de la purificación se obtuvieron 64 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

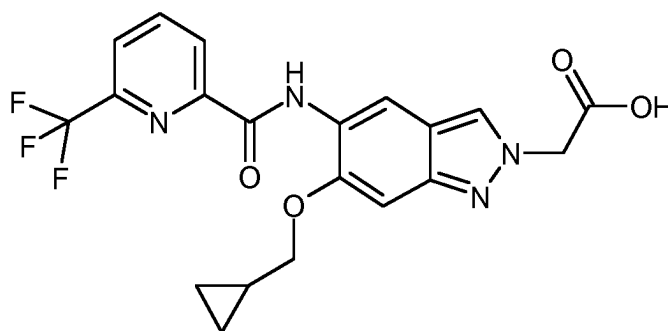
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,22$  min

20 EM (IENpos):  $m/z = 437$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,11$  (s, 3 H), 1,13(s, 3 H), 2,19 (dt, 1 H), 3,96 (d, 2 H), 5,21(s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,31(s, 1 H), 8,37 - 8,46(m, 1 H), 8,46 - 8,52(m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).

**Intermedio 9 -8**

ácido [6-(ciclopropilmetoxi)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético



De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 220 mg (0,48 mmol) de [6-(ciclopropilmetoxi)-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-9) con 57 mg (2,38 mmol) de hidróxido de litio en 857  $\mu$ l de agua y 10 ml de tetrahidrofurano. Después del tratamiento se obtuvieron 181 g (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

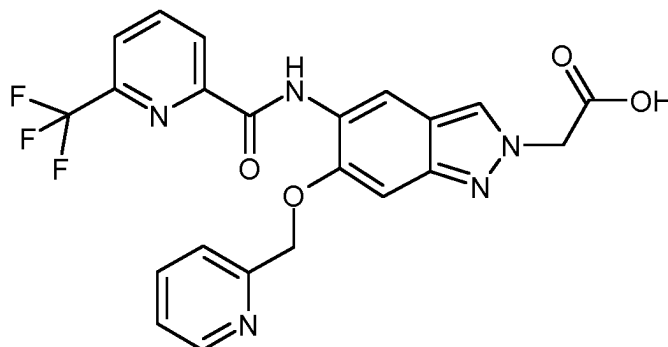
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,21$  min

EM (IENpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta = 0,42 - 0,48$  (m, 2 H), 0,63 - 0,69 (m, 2 H), 1,29 - 1,41 (m, 1 H), 4,03(d, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 7,07(s, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,29(s, 1 H), 8,37 - 8,44 (m, 1 H), 8,46 - 8,50(m, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H).

#### Intermedio 9 -9

ácido [6-(piridin-2-ilmetoxi)-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acético



De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 160 mg (0,32 mmol) de [6-(piridin-2-ilmetoxi)-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-10) con 38 mg (1,60 mmol) de hidróxido de litio en 577  $\mu$ l de agua y 6,7 ml de tetrahidrofurano. Después de la purificación se obtuvieron 129 g (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

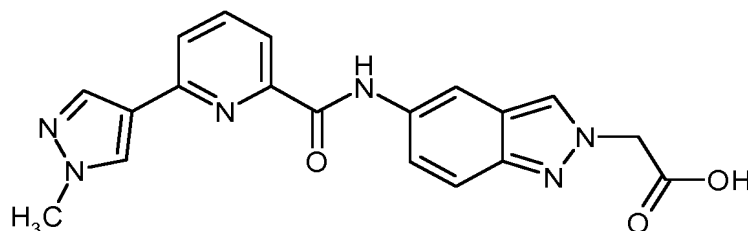
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,02$  min

EM (IENpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta = 5,02$  (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,30(s, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,80 - 7,92 (m, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,27(s, 1 H), 8,39 (t, 1 H), 8,44 - 8,53(m, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 10,49(s, 1 H).

#### Intermedio 9 -10

ácido 5-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acético



De forma análoga al intermedio 9-1 se dispusieron 1,2 g (3,11 mmol) de [5-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-11) (producto en bruto) en 10 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 1,25 g (29,7 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 3 ml de agua y 2 ml de etanol. Se agitó durante 5 h a 25 °C. Se mezcló con agua y se añadió ácido cítrico al 10 por ciento hasta un valor de pH de 4. Se extrajo tres veces con acetato de etilo y se mezcló la fase acuosa con solución saturada de cloruro de sodio. De la fase acuosa

precipitó un sólido que se aspiró, se lavó con agua y acetato de etilo y se secó. se lavó con agua y acetato de dietilo y se secó. Se obtuvieron 850 mg (54 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido marrón.

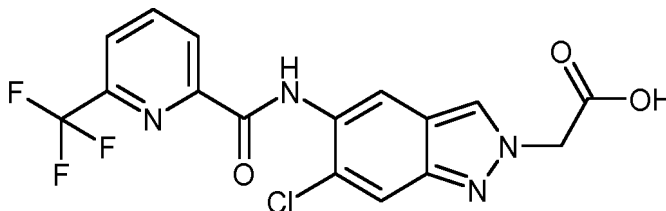
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,82$  min

EM (IENpos):  $m/z = 37$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,93$  (s), 4,98 (s, 2H), 7,60(s, 2H), 7,83 - 8,05 (m, 3H), 8,23- 8,40(m, 3H), 8,67(s, 1H), 10,42(s, 1H).

### Intermedio 9 -11

ácido [6-cloro-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético



- 10 1,45 g (3,19 mmol) de [6-cloro-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo (intermedio 8-14) se mezclaron en 15 ml de diclorometano y se mezclaron a 25 °C con 2,46 ml (31,9 mmol) de ácido trifluoroacético. La solución se agitó durante 18 h a 25 °C. Se mezcló con agua y se aspiró el precipitado producido, se lavó tres veces con agua, dos veces con éter de dietilo y se secó el sólido al vacío. Se obtuvieron 1,28 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

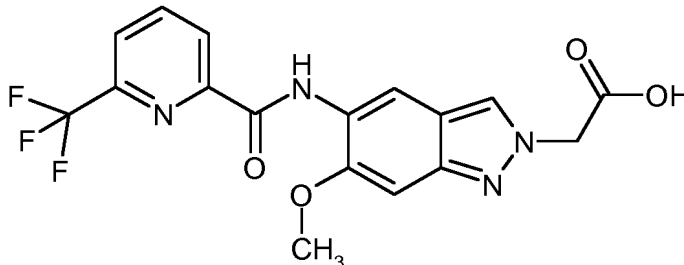
- 15 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,11$  min

EM (IENpos):  $m/z = 399$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN 1H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,31$  (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,37 - 8,50(m, 3H), 8,64(s, 1H), 10,52(s, 1H), 13,28 (s. a., 1H).

### Intermedio 9 -12

- 20 ácido [6-metoxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético



De forma análoga al intermedio 9-11 se agitaron 1,1 g (2,44 mmol) de [6-metoxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo (intermedio 8-15) con 3,76 ml (48,8 mmol) de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano durante 24 h a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 1,20 mg (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

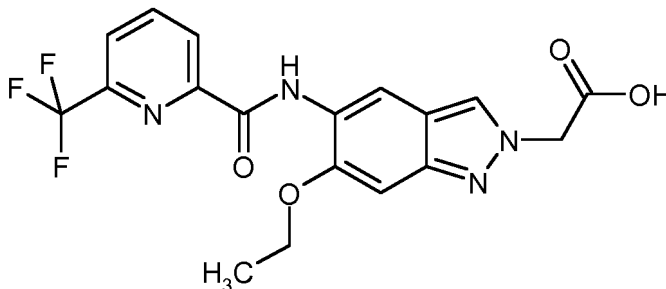
- 25 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,09$  min

EM (IENpos):  $m/z = 395$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,99$  (s, 3 H), 5,22(s, 2 H), 7,14(s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,31(s, 1 H), 8,42(d, 1 H), 8,46(s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,51(s, 1 H).

### 30 Intermedio 9 -13

ácido [6-etoxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético

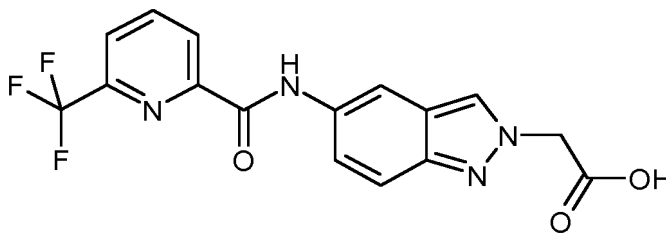


De forma análoga al intermedio 9-1 se dispusieron 774 mg (1,77 mmol) de [6-etoxi-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-12) en 1 ml de etanol y 25 ml de tetrahidrofurano y después se mezcló con una solución de 745 mg (17,74 mmol) de hidróxido de litio monohidrato disuelta en 5 ml de agua y se agitó durante 3 días a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 698 mg (94% del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,13$  min  
 EM (IENpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>.  
 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,49$  (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,17(s, 2H), 7,09 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,28(s, 1H), 8,36 - 8,48(m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,73(s, 1H).

#### 10 Intermedio 9 -14

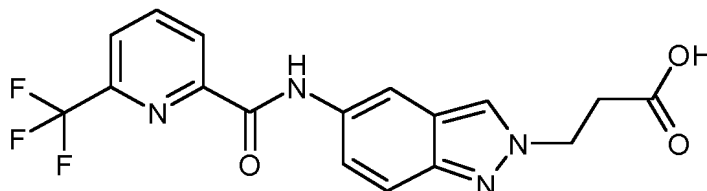
ácido [5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acético



- 15 Una mezcla de 216 mg (2,02 mmol) [5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo (intermedio 8-16) en 3 ml de diclorometano se mezcló con 197  $\mu$ l (2,57 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 3 días a 25 °C, se añadieron de nuevo 197  $\mu$ l (2,57 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua. Se agitó durante 10 min y se aspiró el sólido, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 142 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.  
 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,25$  (s, 2H), 7,52- 7,62 (m, 2H), 8,14(dd, 1H), 8,26- 8,41(m, 4H), 10,37(s, 1H).

#### Intermedio 9 -15

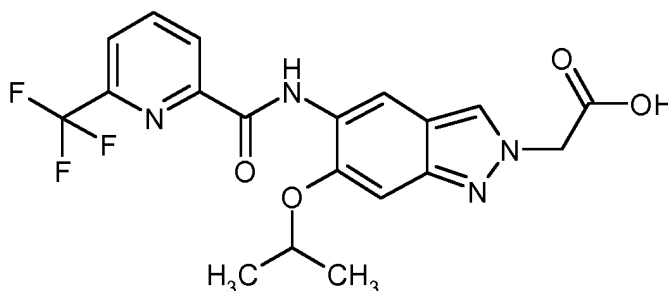
- 20 ácido 3-[5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]propanoico



- 25 De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 285 mg (0,70 mmol) de 3-[5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]propanoato de etilo (intermedio 8-13), con 168 mg (7,0 mmol) de hidróxido de litio. Se obtuvieron 253 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.  
 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,99$  min  
 EM (IENpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 9 -16

ácido [6-isopropoxi-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acético



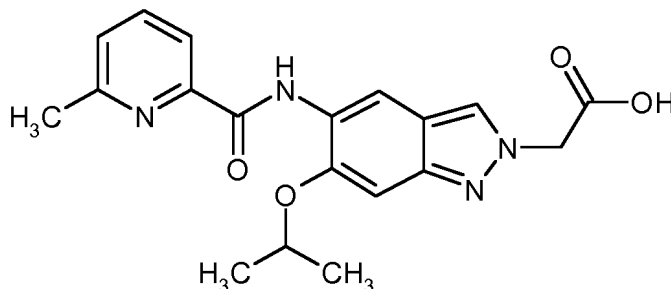
- 30 De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 490 mg (1,1 mmol) de [6-isopropoxi-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-17), con 260 mg (11 mmol) de hidróxido de litio. Se obtuvieron 367 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.  
 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,17$  min

EM (IENpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,45$ (d, 6H), 4,80 - 4,92 (m, 1H), 5,21(s, 2H), 7,17 (s, 1H), 8,19- 8,25(m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,36- 8,49(m, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,75(s, 1H), 13,21(s, 1H).

#### Intermedio 9 -17

- 5 ácido (6-isopropoxi-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acético



De forma análoga al intermedio 9-1 se hicieron reaccionar 370 mg (0,93 mmol) de (6-isopropoxi-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acetato de etilo (intermedio 8-18), con 223 mg (9,33 mmol) de hidróxido de litio. Se obtuvieron 280 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

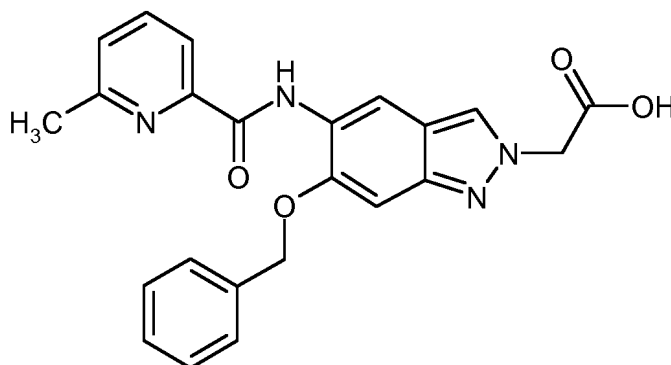
- 10 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,11$  min

EM (IENpos):  $m/z = 369$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,45$ (d, 6H), 2,62(s, 3H), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,14(s, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,93 -8,02 (m, 2H), 8,27(s, 1H), 8,72(s, 1H), 10,99(s, 1H), 13,19 (s a, 1H).

#### Intermedio 9 -18

- 15 ácido [6-(benciloxi)-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acético



De forma análoga al intermedio 9-14 se disolvieron 100 mg (0,21 mmol) de [6-(benciloxi)-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo (intermedio 8-19) en 6,7 ml de diclorometano y se agitaron con 326  $\mu$ l (4,23 mmol) de ácido trifluoroacético durante 24 h a 25 °C. Después del tratamiento se obtuvieron 67 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

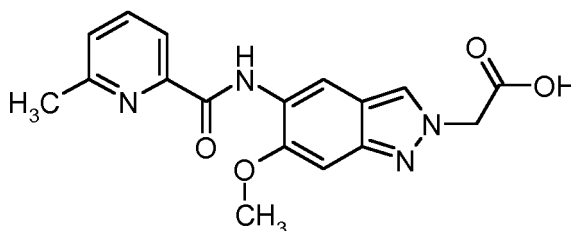
- 20 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,20$  min

EM (IENpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,43$ (s, 3 H), 5,22(s, 2 H), 5,31(s, 2 H), 7,29(s, 1 H), 7,42(d, 1 H), 7,44-7,54(m, 3 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 - 8,02 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,87(s, 1 H).

#### 25 Intermedio 9 -19

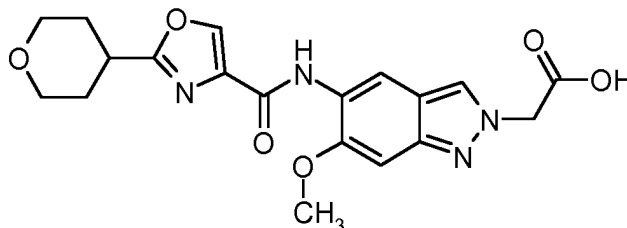
- ácido (6-metoxi-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acético



- De forma análoga al intermedio 9-1 se dispusieron 2,28 g (3,92 mmol, 74 %) de (6-metoxi-5-((6-metilpiridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-2-il)acetato de bencilo (intermedio 8-23) en 20 ml de tetrahidrofurano y 3,0 ml de metanol y después se mezcló con una solución de 1,65 g (39,2 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 3,0 ml de agua. Se diluyó con agua, se acidificó con solución de ácido cítrico al 10 por ciento a pH 4. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se lavó tres veces con agua y tres veces con éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 2,43 g del compuesto del título como producto en bruto.
- EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,00$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 341$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedio 9 -20**

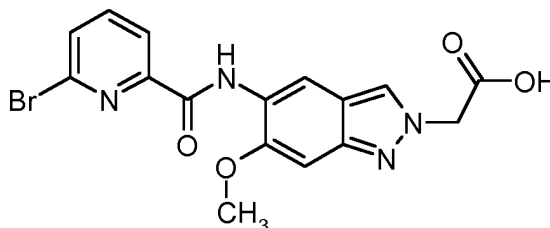
- 10 ácido [6-metoxi-5-((2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acético



- De forma análoga al intermedio 9-11 se disolvieron 325 mg (0,71 mmol) de [6-metoxi-5-((2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acetato de *tert*-butilo (intermedio 8-24) en 5 ml de diclorometano y se agitaron con 549  $\mu$ l (7,12 mmol) de ácido trifluoroacético durante 21 h a 25 °C. Se añadieron de nuevo 275  $\mu$ l (3,56 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante otras 70 h a 25 °C. Se mezcló con agua y se aspiró al precipitado producido, se lavó tres veces con agua, tres veces con éter de dietilo y se secó el sólido al vacío. Se obtuvieron 313 mg del compuesto del título como producto en bruto.
- EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,91$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>.
- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,67 - 1,90$  (m, 2 H), 1,98 (d, 2 H), 3,22 (ddd, 1 H), 3,40- 3,54(m, 2 H), 3,87 - 4,01 (m, 6 H), 5,20 (s, 2 H), 7,10(s, 1 H), 8,27(s, 1 H), 8,56(s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,42(s, 1 H).

**Intermedio 9 -21**

ácido (5-([6-bromopiridin-2-il]carbonil)amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il]acético

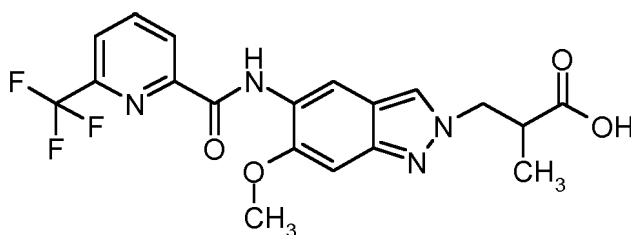


- De forma análoga al intermedio 9-11 se disolvieron 3,50 mg (7,59 mmol) de (5-([6-bromopiridin-2-il]carbonil)amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)acetato de *tert*-butilo (intermedio 8-25) en 100 ml de diclorometano y se agitaron con 11,7 ml (15,54 mmol) de ácido trifluoroacético durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se puso cuidadosamente sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se agitó brevemente, se aspiró el precipitado producido y se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 3,10 g del compuesto del título como producto en bruto.
- EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,02$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>.
- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,00$ (s, 3 H) 5,21(s, 2 H) 7,13(s, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 8,04 (t, 1 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,28 - 8,31 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 10,30(s, 1 H).

**Intermedio 9 -22**

ácido 3-[6-metoxi-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropanoico





De forma análoga al intermedio 4-1 se disolvieron 37 mg (0,09 mmol) de 3-[6-metoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (intermedio 8-20) en 2 ml de tetrahidrofurano y 0,1 ml de metanol y se mezcló con una solución de 36 mg (0,85 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 0,1 ml de agua y la mezcla se agitó durante 23,5 h a 25 °C. Se diluyó con agua, se acidificó con solución de ácido cítrico al 10 por ciento a pH 4 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron a través de un filtro repelente de agua, se concentraron y se secaron al vacío. Se obtuvieron 34 mg (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

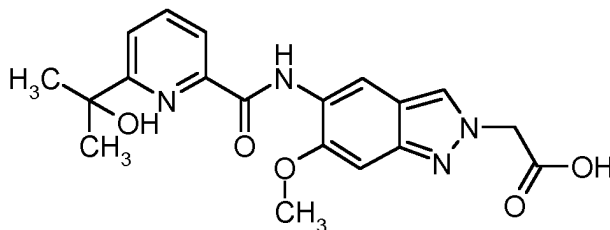
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,13$  min

EM (IENpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,04$ (d, 3 H), 3,00- 3,13(m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 4,37(dd, 1 H), 4,59(dd, 1 H), 7,15(s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,29(s, 1 H), 8,35- 8,44(m, 1 H), 8,44-8,49(m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,49(s, 1 H).

#### Intermedio 9 -23

ácido 3-[6-metoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropanoico



De forma análoga al intermedio 4-1 se disolvieron 206 mg (0,43 mmol) de [5-((6-2-hidroxiopropan-2-il]piridin-2-il]carbonil}amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il]acetato de bencilo (intermedio 8-22) en 10 ml de tetrahidrofurano y 1,0 ml de metanol y se mezclaron con una solución de 182 mg (4,33 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 1,5 ml de agua y la mezcla se agitó durante 24 h a 25 °C. Se diluyó con agua, se acidificó con solución de ácido cítrico al 10 por ciento a pH 4 y se concentró la mezcla. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se lavó una vez con agua y tres veces con éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 155 mg (93% del valor teórico) del compuesto del título.

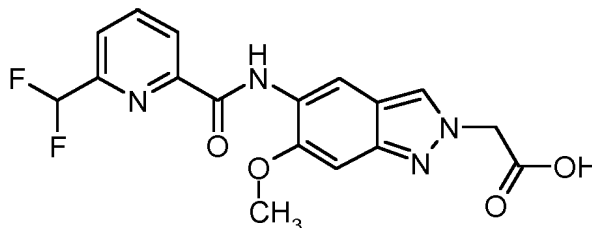
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,20$  min

EM (IENpos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,57$  (s, 6 H), 3,99 (s, 3 H), 5,20 (s, 2 H), 5,47(s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,93 (d, J=7,5,1,3 Hz, 1 H), 7,98 - 8,11(m, 2 H), 8,28(s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,93 (s, 1 H).

#### Intermedio 9 -24

ácido 5-((6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il]acético

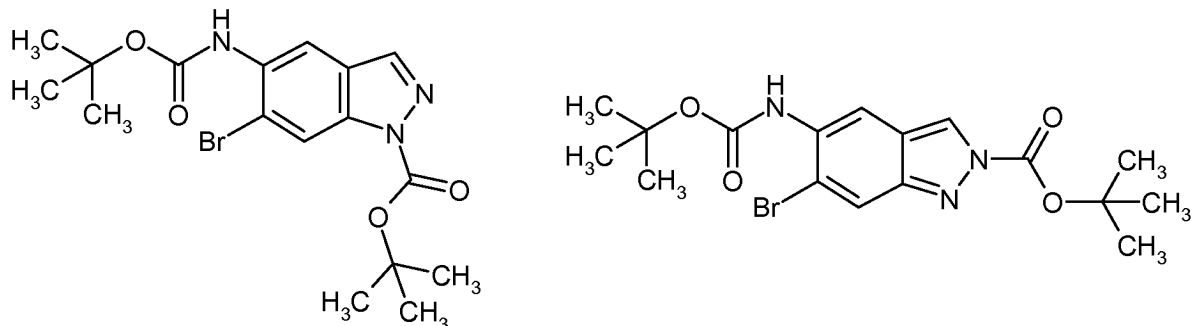


De forma análoga al intermedio 4-1 se agitaron 613 mg de [5-((6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il]acetato de bencilo (intermedio 8-21) con 469 mg de hidróxido de litio monohidrato en 3 ml de agua, 15 ml de THF y 1 ml de metanol durante 3 h a temperatura ambiente. Se obtuvieron después de una preparación análoga 378 mg del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,98$  min, masa hallada (detector UV TIC) 376,00.

**Intermedio 10 e intermedio 11**

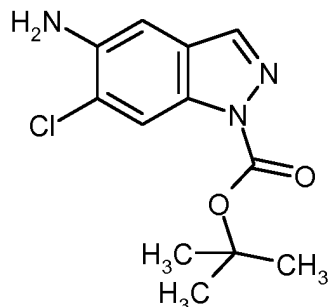
6-bromo-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butil-6-bromo-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2H-indazol-2-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 27,5 g (126,1 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo se disolvieron en 53,5 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0 °C. Después de la adición de 5,35 g (25,2 mmol) de 6-bromo-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS 1360928-41-1) a 0 °C se agitó la mezcla a continuación durante 24 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró, se mezcló con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y durante la concentración se adsorbió sobre Isolute® HM-N (Biotage). El Isolute se puso sobre un cartucho SNAP de Biotage preequilibrado con hexano (340 g); KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: isocrático 80:20 (9 SV), Se obtuvieron 7,07 g (68 % del valor teórico) de la mezcla de productos regioisomérica. (relación: isomero 1/isómero 2: 85 %/15 %)
- 10 EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,48$  min
- 15 EM (IENneg):  $m/z = 410$  ( $M(^{79}\text{Br})\text{-H}^+$ )

**Intermedio 12 -1**

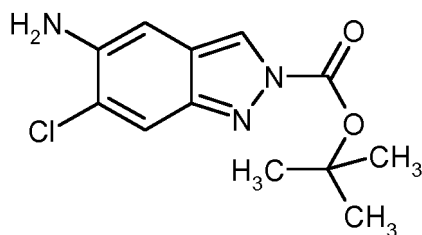
5 -amino-6-cloro-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 1,80 g (10,7 mmol) de 6-cloro-1H-indazol-5-amina (n.º de Cas 221681-75-0) en 18 ml de tetrahidrofurano se mezclaron con 2,1 ml (11,8 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2,34 g (10,7 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agitó durante 18 h a 25 °C. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo y se adsorbió con concentración sobre Isolute. El Isolute se puso sobre un cartucho SNAP de Biotage preequilibrado con hexano (100 g; KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; caudal: 50 ml/min; gradiente: isocrático 100:0 (5min), 100:0->75:25 (20 min), isocrático 75:25 (5min), 75:25->50:50 (15 min), isocrático 50:50 (5min), 50:50->0:100 (15 min)). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y se secaron al vacío. Se obtuvieron 1,23 g (43% del valor teórico) del compuesto del título.
- 25 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,16$  min
- EM (IENpos):  $m/z = 268$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**30 Intermedio 12 -2**

5 -amino-6-cloro-2H-indazol-2-carboxilato de *tert*-butilo

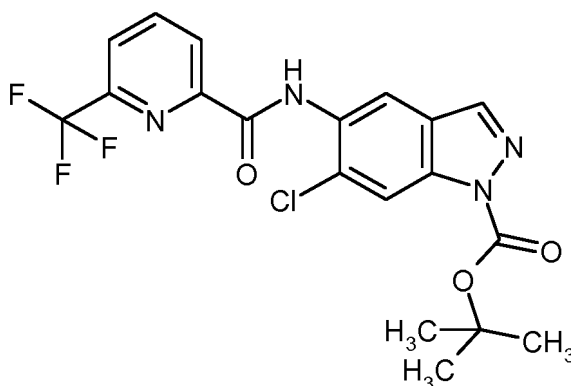


De forma análoga a la preparación del intermedio 12-1 se hicieron reaccionar 7,5 g de 6-cloro-1H-indazol-5-amina (n.º de Cas 221681-75-0). Mediante tratamiento por purificación en cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) se aislaron 1,0 g del compuesto del título.

5  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 1,62 (s, 9H), 5,33(s, 2H), 6,79(s, 1H), 7,74(s, 1H), 8,50(d, 1H).

### Intermedio 13

6-cloro-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al intermedio 5-1 se agitaron 1,23 g (4,59 mmol) de 5-amino-6-cloro-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 12-1) en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida con 1,14 g (5,97 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico durante 72 h a 25 °C. Se mezcló con agua, se dejó agitar durante 15 min, se aspiró el sólido y se lavó el sólido tres veces con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 2,02 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

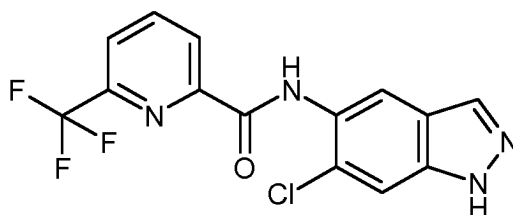
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 1,57 min

15 EM (IENpos):  $m/z$  = 441 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 1,65 (s, 9H), 8,19-8,27(m, 2H), 8,37-8,53(m, 3H), 8,75(s, 1H), 10,59(s, 1H).

### Intermedio 14 -1

N-(6-cloro,-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



De forma análoga al intermedio 6-1 se mezclaron 3,85 g (8,73 mmol) de 6-cloro-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 13) en 40 ml de diclorometano con 6,7 ml (8,73 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h. Después del tratamiento se obtuvieron 2,98 g (100% del valor teórico) del compuesto del título.

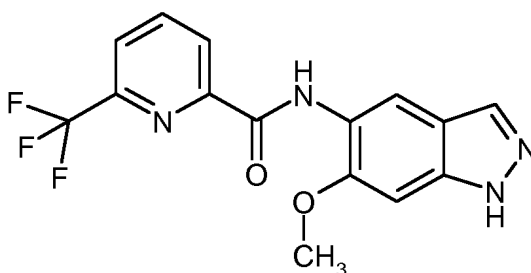
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 1,18 min

25 EM (IENpos):  $m/z$  = 341 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,83 (s, 1H), 8,14-8,27(m, 2H), 8,36-8,49(m, 2H), 8,60(s, 1H), 10,50 (s. a., 1H), 13,25 (s. a., 1H).

### Intermedio 14 -2

N(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

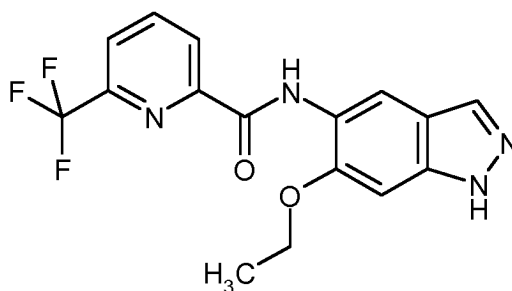


3,84 g (23,5 mmol) de 6-metoxi-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS: 749223-61-8) y 4,95 g (25,9 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico se disolvieron en 150 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron a 25 °C con 3,60 g (23,5 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 9,02 g (47,1 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 9,84 ml (70,6 mmol) de trietilamina. La solución se agitó durante 24 h a 25 °C. Después de la concentración de la solución se recogió en acetato de etilo, se mezcló con agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y después de la filtración se concentró la solución. El residuo se recogió en diclorometano, se añadió Isolute® HM-N (Biotage) y se adsorbió con concentración sobre Isolute. El Isolute se puso sobre un cartucho SNAP de Biotage preequilibrado con hexano (340 g); KP-Sil) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente 100:0->50:50 (9 SV), isocrático 50:50 (4 SV) las fracciones de producto combinadas se concentraron y el sólido de color beige se secó al vacío. Se obtuvieron 3,75 g (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,12$  min  
 EM (IENpos):  $m/z = 337$  (M+H)<sup>+</sup>.  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,01$  (s, 3 H), 7,13(s, 1 H), 8,02(s, 1 H), 8,21(dd, 1 H), 8,40(t, 1 H), 8,47(d, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,42(s, 1 H), 12,91 (s, 1 H).

#### Intermedio 14 -3

N-(6-etoxi-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

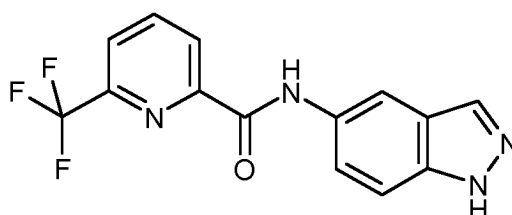


De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 1,00 g (5,64 mmol) de 6-etoxi-1H-indazol-5-amina con 1,29 g (6,77 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico en 50 ml de tetrahidrofurano durante 18 h a temperatura ambiente. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía en columna mediante sistema de purificación Isolera® Flash (Biotage) (cartucho de SNAP (100 g; KP-Sil), eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: isocrático 100:0 (1 SV), 100: 0->50:50 (10 SV), isocrático 50:50 (4,7 SV), 50:50->3:97 (9,4 SV)) se obtuvieron 1,30 g (64 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,18$  min  
 EM (IENpos):  $m/z = 351$  (M+H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,51$ (t, 3H), 4,24(c, 2H), 7,10(s, 1H), 8,00(s, 1H), 8,20(dd, 1H), 8,39 - 8,43 (m, 1H), 8,46- 8,48 (m, 1H), 8,79(s, 1H), 10,67(s, 1H), 12,87(s, 1H).

#### Intermedio 14 -4

N-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



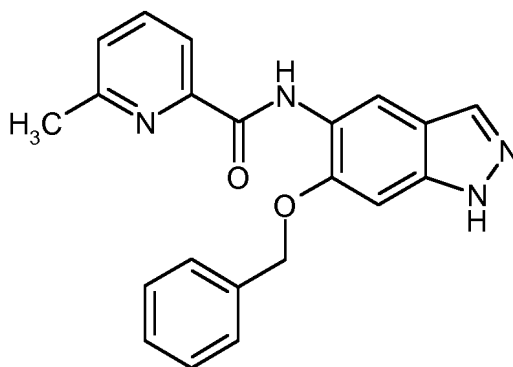
De forma análoga al intermedio 5-1 se hicieron reaccionar 4,43 g (33,3 mmol) de 1H-indazol-5-amina (n.º de CAS:

19335-11-6) de forma análoga con 7,00 g (36,6 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico. Se obtuvieron después de la purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) 7,8 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,51(d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,05(s, 1H), 8,14(dd, 1H), 8,25- 8,41 (m, 3H), 10,42(s, 1H), 13,04(s. a., 1H).

#### Intermedio 14 -5

N-[6-(benciloxi)-1H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida



De forma análoga al intermedio 14-2 se disolvieron 1,00 g (4,18 mmol) de 6-(benciloxi)-1H-indazol-5-amina (intermedio 1-3) y 688 mg (5,02 mmol) de ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico en 50 ml de tetrahidrofurano y se agitaron con 640 mg (4,18 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 1,60 g (8,36 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1,75 ml (12,54 mmol) de trietilamina durante 24 h a 25 °C. Después de la concentración de la solución, el precipitado producido se mezcló con agua, se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,13 g (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

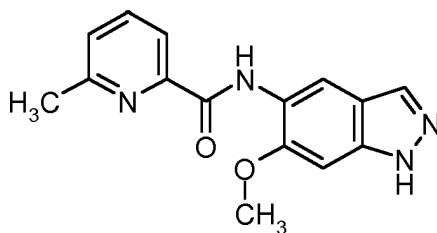
EM-UPLC (procedimiento A1): R<sub>t</sub> = 1,26 min

EM (IENpos): m/z = 359 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,43(s, 3 H), 5,34(s, 2 H), 7,29(s, 1 H), 7,35-7,57(m, 4 H), 7,65 (d, 2 H), 7,86 - 8,07(m, 3 H), 8,84 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 12,95 (s, 1 H).

#### Intermedio 14 -6

N-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida



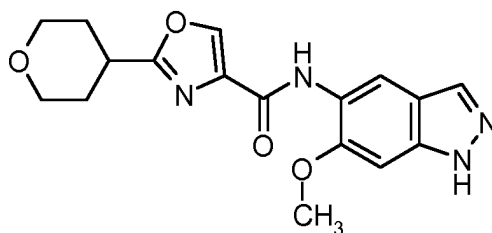
De forma análoga al intermedio 14-2 se disolvieron 5,00 g (30,64 mmol) de 6-metoxi-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS 749223-61-8) y 4,62 g (33,70 mmol) de ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico en 100 ml de tetrahidrofurano y se agitaron con 4,69 g (30,64 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 11,74 g (61,28 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 21,35 ml (153,2 mmol) de trietilamina durante 20 h a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró. El precipitado producido se aspiró, se lavó tres veces con agua y tres veces con éter de dietilo y se secó en la estufa de secado. Se obtuvieron 7,89 g (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1): R<sub>t</sub> = 0,49 min

EM (IENpos): m/z = 283 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 14 -7

N-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida



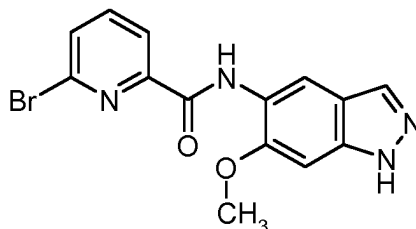
De forma análoga al intermedio 14-2 se disolvieron 782 mg (4,80 mmol) de 6-metoxi-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS 749223-61-8) y 1,04 g (5,27 mmol) de ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (n.º de CAS 955401-82-8) en 15 ml de tetrahidrofurano y se agitaron con 734 mg (4,80 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 1,84 g (9,59 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 3,34 ml (24,0 mmol) de trietilamina durante 26 h a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró. El precipitado producido se aspiró, se lavó tres veces con agua y tres veces con éter de dietilo y se secó en la estufa de secado. Se obtuvieron 1,19 g (37 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,94$  min

EM (IENpos):  $m/z = 343$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 14 -8

6-bromo-N-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida



2,0 g (12,26 mmol) de 6-metoxi-1H-indazol-5-amina (n.º de CAS 749223-61-8) se disolvieron en 50 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron con 4,72 g (14,71 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 2,56 ml (14,71 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó durante 30 minutos a 25 °. Se añadieron 2,56 ml (14,71 mmol) de ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico (n.º de CAS 21190-87-4) y se agitó durante otras 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se puso sobre 400 ml de agua. El precipitado producido se aspiró, el precipitado producido se aspiró, se lavó dos veces con agua y dos veces con éter de dietilo y se secó durante 4 h a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 4,18 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

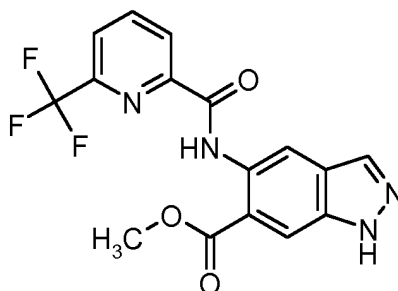
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,93$  min

EM (IENpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,02$ (s, 3 H) 7,13(s, 1 H) 7,89 - 8,10 (m, 3 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 10,22(s, 1 H) 12,90 (s. a., 1 H).

#### Intermedio 14 -9

5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



4,5 g (23,53 mmol) de 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermedio 1-6) se disolvieron en 45 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron con 9,07 g (28,24 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 4,92 ml (28,24 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó durante 30 minutos a 25 °. Se añadieron 4,95 ml (25,89 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (n.º de CAS 21190-87-4) y se agitó durante otras 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se aspiró a través de un filtro de membrana, se lavó con tetrahidrofurano y agua y se secó durante 24 h a 50 °C en la estufa de secado al vacío. El filtrado se concentró con

acetonitrilo y el precipitado producido a este respecto se aspiró, se lavó y se secó. Se obtuvieron 8,60 g (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

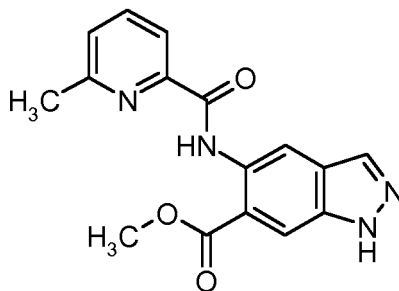
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,21$  min

EM (IENpos):  $m/z = 365$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,97$  (s, 3 H), 8,13-8,27(m, 2 H), 8,30(s, 1 H), 8,33-8,45(m, 1 H), 8,45-8,51(m, 1 H), 9,15(s, 1 H), 12,57(s, 1 H), 13,44(s, 1 H).

#### Intermedio 14 -10

5-([6-metilpiridin-2-il]carbonil)amino]-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



- 10 500 mg (2,62 mmol) de 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermedio 1-6) se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron con 1,01 g (3,14 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 547  $\mu$ l (3,14 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó durante 30 minutos a 25 °. Se añadieron 395 mg (2,88 mmol) de ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico (n.º de CAS 21190-87-4) y se agitó durante otras 8 h a 25 °C. La mezcla de reacción se puso sobre agua, se agitó vigorosamente durante 10 minutos y el precipitado se aspiró a través de un filtro de nylon. El precipitado se lavó dos veces con agua y dos veces con éter de dietilo. El sólido se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío durante 3 h. Se obtuvieron 790 mg (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

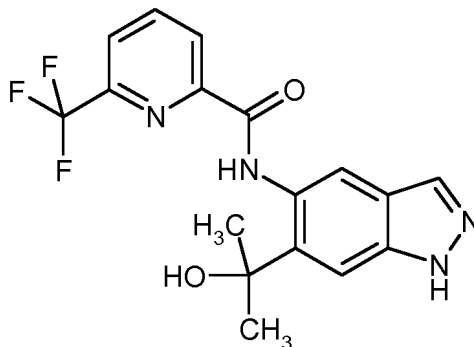
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,05$  min

EM (IENpos):  $m/z = 311$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,65$  (s, 3 H), 4,00(s, 3 H), 7,55(dd, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 1 H), 7,99 - 8,04(m, 1 H), 8,23(s, 1 H), 8,29(s, 1 H), 9,18(s, 1 H), 12,65 (s, 1 H), 13,41(s, 1 H).

#### Intermedio 14 -11

N-[(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

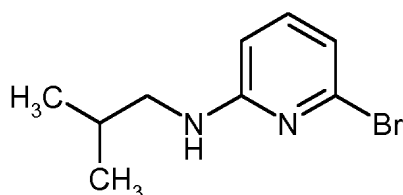


- 25 A una solución helada de 1,50 g (4,12 mmol) de 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermedio 14-9) en 20 ml de THF se pusieron cuidadosamente 6,9 ml (5 equivalentes) de una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo. Se agitó durante 1 h con enfriamiento de baño de hielo y 19,5 h a temperatura ambiente. Se añadieron de nuevo 2 equivalentes de la solución de bromuro de metilmagnesio y se dejó agitar durante otras 24 h a temperatura ambiente. Se mezcló con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, se agitó la mezcla y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se filtraron a través de un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 763 mg (45 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99(s, 1H), 7,49(s, 1H), 8,06(s, 1H), 8,14-8,19(m, 1H), 8,37(t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,32(s, 1H), 12,97(s, 1H).

#### Intermedio 16 -1

6-bromo-N-isobutilpiridin-2-amina

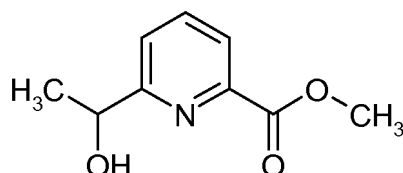


1,0 g de 2,6-dibromopiridina y 340 mg de 2-metilpropan-1-amina y 1,43 ml de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina se agitaron en un reactor de presión durante 16 h a 190 °C. Se vertió sobre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se obtuvieron 920 mg del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta$  = [ppm]= 1,00 (d, 6H), 1,81 - 1,98 (m, 1H), 3,05(t, 2H), 4,76 (s. a., 1H), 6,29(d, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,22-7,35(m, 2H).

#### Intermedio 17 -1

- 10 6-(1-hidroxietil)piridin-2-carboxilato de metilo

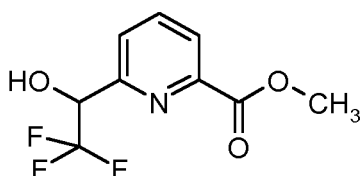


2,00 g de 1-(6-bromopiridin-2-il)etanol (Telfer, Shane G.; Kuroda, Reiko, Chemistry A European Journal, 2005, 11,57 - 68) se suspendieron en 20 ml de metanol y 30 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron 265 mg de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 140 mg de acetato de paladio(II) y 3,2 ml de trietilamina, se lavó tres veces con monóxido de carbono y se agito en una atmósfera de monóxido de carbono (12 bar 0,5 h, después a 16 bar durante una noche). Se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró. Se obtuvieron 1,7 g de 6-(1-hidroxietil)piridin-2-carboxilato de metilo como aceite (producto en bruto). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta$  = 1,57(d, 3H), 4,02(s, 3H), 5,03(c, 1H), 7,56(d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,05(d, 1H).

- 15

#### Intermedio 17 -2

- 20 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-carboxilato de metilo

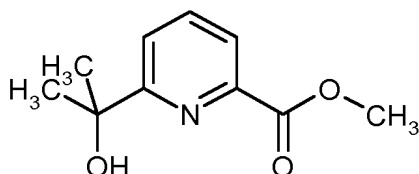


1,04 g (4,06 mmol) de 1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (n.º de CAS 1093880-21-7) se hicieron reaccionar de forma análoga al intermedio 17-1 en una atmósfera de monóxido de carbono. Después de un tratamiento análogo se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 696 mg del compuesto del título.

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3,89 (s, 3H), 5,15-5,28(m, 1H), 7,18-7,25(m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,05-8,14(m, 2H).

#### Intermedio 17 -3

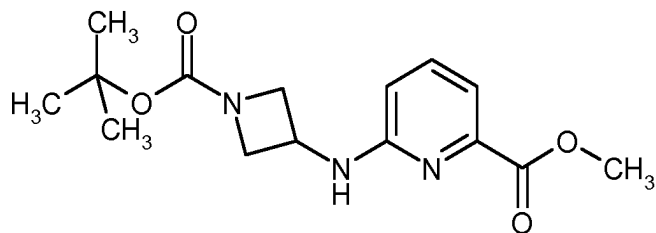
- 6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo



1,00 g de 2-(6-bromopiridin-2-il)propan-2-ol se hizo reaccionar de forma análoga al intermedio 17-1 en una atmósfera de monóxido de carbono. Después de un tratamiento análogo se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 540 mg del compuesto del título.

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 1,44 (s, 6H), 3,86(s, 3H), 5,34(s, 1H), 7,86 - 7,99 (m, 3H).

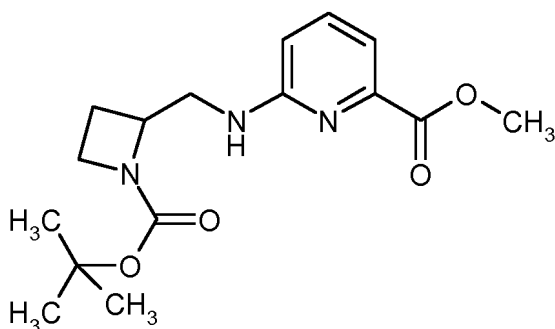


**Intermedio 17 -4**6-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il] amino] piridin-2-carboxilato de metilo

5 Una mezcla de 250 mg de 6-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo, 361 mg de 3-aminoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 equivalentes) y 0,84 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en 3,0 ml de 1-metilpirrolidín-2-ona se agitaron a 80 °C. Se añadió de nuevo 0,5 equivalentes de 3-aminoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y se agitó a 100 °C durante una noche. Se añadieron de nuevo 0,5 equivalentes de 3-aminoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo, se concentró las fases orgánicas y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 230 mg del compuesto del título.

10

EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,07 min (detector UV TIC), masa hallada 307,15.

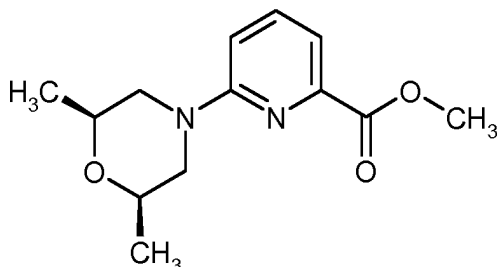
**Intermedio 17 -5**6-([1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-2-il]metil]amino) piridin-2-carboxilato de metilo

15 Una mezcla de 500 mg de 6-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo, 720 mg de 2-(aminometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y 2,2 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en 7,5 ml de 1-metilpirrolidín-2-ona se agitó durante 30 min a 100 °C, durante 4 h a 120 °C y durante 3 h a 140 °C. Se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Reprospher C18-DE 5 µm 125x30 mm, sistema de disolvente: A = agua + 0,1 % en volumen de ácido fórmico (99 %), B = acetonitrilo, gradiente 0 - 5,5 min 40-80 % de B). Se obtuvieron 230 mg del compuesto del título como producto en bruto. Masa hallada (detector UV TIC) 321,17.

20

**Intermedio 17 -6**

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo,

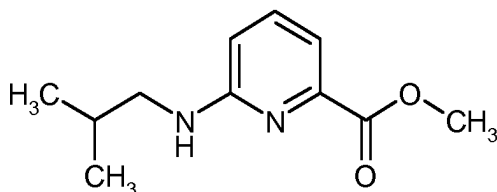


25 300 mg de 6-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo se hicieron reaccionar de forma análoga con 334 mg de (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina de forma análoga al intermedio 17-4 durante una noche a 80 °C. Se añadieron de nuevo 0,5 equivalentes de (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina y se agitó durante 7 h a 100 °C. Después del tratamiento acuoso se obtuvieron 875 mg de un producto en bruto, que contenía todavía 1-metilpirrolidín-2-ona.

EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,05 min (detector UV TIC), masa hallada 250,00.

**Intermedio 17 -7**

6-(isobutilamino)piridin-2-carboxilato de metilo

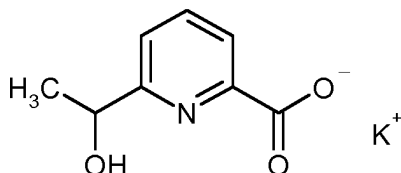


5 900 mg de 6-bromo-N-isobutilpiridin-2-amina (intermedio 16-1) se hicieron reaccionar de forma análoga al intermedio 17-1 en una atmósfera de monóxido de carbono. El producto en bruto se purificó mediante purificación en cromatografía en columna de gel de sílice. Se obtuvieron 796 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-D): δ [ppm]= 1,02 (d, 3H), 1,83 - 1,98 (m, 1H), 3,08(t, 2H), 3,97(s, 3H), 4,97 (s. a., 1H), 6,58(d, 1H), 7,42(d, 1H), 7,58(t, 1H).

**Intermedio 19 -1**

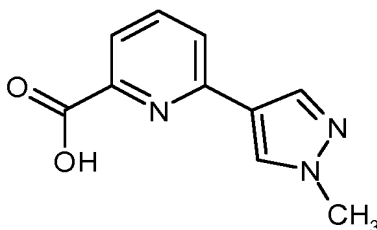
10 6-(1-hidroxietil)piridin-2-carboxilato de potasio



15 541 mg de 6-(1-hidroxietil)piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 17-1, producto en bruto) se dispusieron en 5 ml de metanol, se añadieron 120 mg de hidróxido de potasio y se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió de nuevo hidróxido de potasio y se agitó durante 5 h a 50 °C. Se concentró y se obtuvieron 625 mg de 6-(1-hidroxietil)piridin-2-carboxilato de potasio como producto en bruto.

**Intermedio 19 -2**

ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

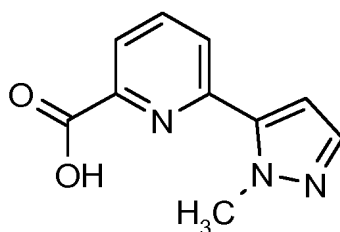


20 500 mg (2,31 mmol) de 6-bromopiridin-2-carboxilato de metilo, 578 mg (1,2 equivalentes) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 192 mg de cloruro de litio se dispusieron en 5 ml de tolueno y 3 ml de etanol. Se añadieron 162 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) y 3,5 ml de solución acuosa de carbonato de sodio (2 M) y se calentó a 120 °C en el microondas. se acidificó con solución de ácido cítrico al 10 por ciento a pH 5, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución salina, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Säule XBrigde C18 5 µm 100x30 mm). Se obtuvieron 70 mg (15 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,89 (s, 3H), 7,79 - 7,94 (m, 3H), 8,09(s, 1H), 8,39(s, 1H), (12,9 s. a., 1H).

**Intermedio 19 -3**

ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-carboxílico

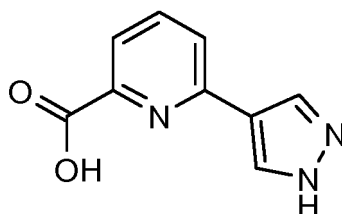


500 mg (2,31 mmol) de 6-bromopiridin-2-carboxilato de metilo se hicieron reaccionar de forma análoga a la síntesis del intermedio 19-2 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol a 120 °C en el intervalo de 90 min en el microondas. Después de la purificación por HPLC preparativa según el procedimiento P1 se obtuvieron 34 mg (15 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4,22(s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,50(d, 1H), 7,96 - 8,10(m, 3H), 13,29(s. a., 1H).

#### Intermedio 19 -4

ácido 6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

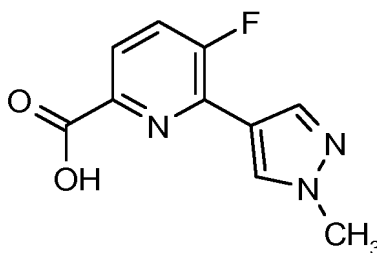


10 1 g (2,31 mmol) de ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico y 1,15 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol se hicieron reaccionar de forma análoga a la síntesis del intermedio 19-2 a 120 °C en el intervalo de 90 min en el microondas. Se añadió acetato de etilo y agua, se filtró, se separó la fase orgánica y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se desecharon. Se añadió a la fase acuosa solución de ácido cítrico al 10 por ciento hasta un valor de pH de 4, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentraron las fases de acetato de etilo. Se obtuvo un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBrigde C18). Se obtuvieron 110 mg (12 % del valor teórico) del compuesto del título.

15  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7,77 - 7,98 (m, 3H), 8,31(s, 2H), 13,03(s. a., 2H).

#### Intermedio 19 -5

ácido 5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico



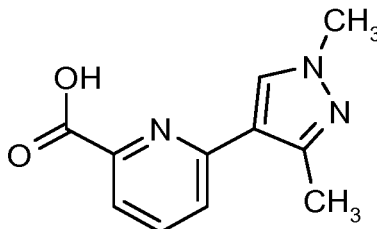
20 500 mg de 6-bromo-5-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo se hicieron reaccionar de forma análoga con 533 mg (1,2 equivalentes) 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol durante 90 min a 120 °C en el microondas. Se obtuvieron 380 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t$  = 0,72 min

EM (IENpos):  $m/z$  = 222 (M+H) $^+$ .

#### 25 Intermedio 19 -6

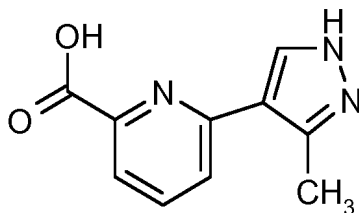
ácido 6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico



30 500 mg (2,31 mmol) de 6-bromopiridin-2-carboxilato de metilo se hicieron reaccionar de forma análoga a la síntesis del intermedio 19-2 con 617 mg de 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol a 120 °C en el intervalo de 90 min en el microondas. Después de la purificación por HPLC se obtuvieron 66 mg (13 % del valor teórico) del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2,47 (s, 3,80 (s, 3H), 7,71 - 7,81 (m, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 8,27(s, 1H), 12,95 (s. a., 1H).

**Intermedio 19 -7**

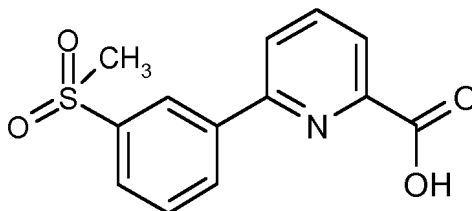
ácido 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico



5 216 mg de 6-bromopiridin-2-carboxilato de metilo se hicieron reaccionar de forma análoga a la síntesis del intermedio 19-2 con 250 mg de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol durante 90 min a 120 °C en el microondas. Se obtuvo después de la purificación por HPLC 68 mg (33 % del valor teórico) del compuesto del título mezclados con 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,50$  minEM (IENpos):  $m/z = 204$  (M+H)<sup>+</sup>.**10 Intermedio 19 -8**

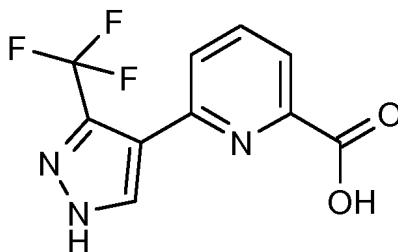
ácido 6-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-carboxílico



15 500 mg (2,31 mmol) de 6-bromopiridin-2-carboxilato de metilo, 694 mg (1,5 equivalentes) ácido [3-(metilsulfonyl)fenil]borónico y se dispusieron en 10 ml de DMSO. Se añadieron 267 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladium(0), 736 mg de carbonato de sodio y 2 ml de agua y se calentó durante 2 h a 110 °C en el microondas. Se diluyó con agua, se acidificó con solución de ácido cítrico al 10 por ciento a pH 4. se añadió acetato de etilo, se filtraron, se separó las fases del filtrado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina y se concentró. Se añadieron 2,5 ml de metanol y 917 mg de hidróxido de litio monohidrato en 10 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluyó con agua, se acidificó con solución de ácido cítrico al 10 por ciento a pH 4. se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina y se concentró. Se obtuvieron 776 mg del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,75$  minEM (IENpos):  $m/z = 278$  (M+H)<sup>+</sup>.**Intermedio 19 -9**

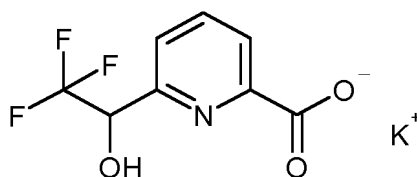
25 ácido 6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico



30 250 mg de 6-bromopiridin-2-carboxilato de metilo se hicieron reaccionar de forma análoga a la preparación del intermedio 19-8 con 394 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol. Se obtuvieron 442 mg del compuesto del título como producto en bruto.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,82$  minEM (IENpos):  $m/z = 258$  (M+H)<sup>+</sup>.**Intermedio 19 -10**

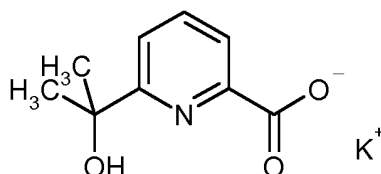
6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-carboxilato de potasio



693 mg de 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxiethyl)piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 17-2) en 5,0 ml de metanol se pusieron 165 mg de hidróxido de potasio y se agitó durante 20 h a 50 °C. Después de la concentración se obtuvieron 787 mg de un sólido que se siguió empleando sin purificación adicional.

#### 5 Intermedio 19 -11

6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-carboxilato de potasio

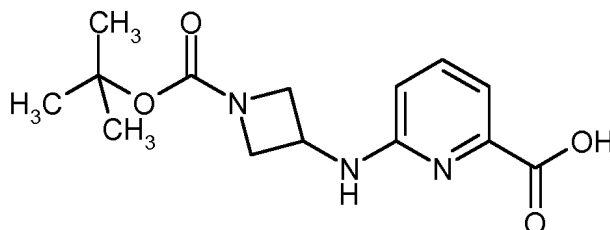


De forma análoga al intermedio 19-10 se hicieron reaccionar 535 mg de 6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 17-3) con 0,28 g de hidróxido de potasio en 6,0 ml de metanol a 50 °C. Después de la concentración se obtuvieron 876 mg del compuesto del título como producto en bruto.

10

#### Intermedio 19 -12

ácido 6-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il]amino] piridin-2-carboxílico

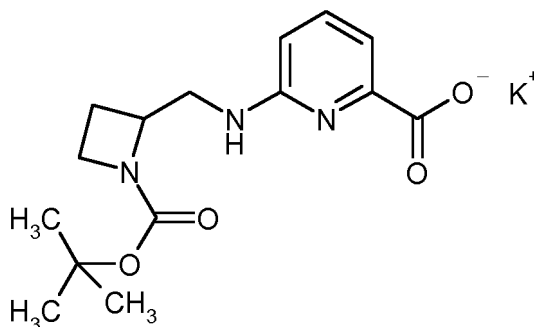


A una mezcla de 230 mg de 6-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il]amino]piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 17-4) en 4,0 ml de THF se añadieron 0,31 g de hidróxido de litio monohidrato disueltos en 1,0 ml de agua y 0,5 ml de etanol y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con agua, se acidificó con solución de ácido cítrico a un valor de pH de 6, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se filtró a través de un filtro repelente de agua y se concentró. Se obtuvieron 202 mg de un aceite, que se empleó sin purificación adicional.

15

#### 20 Intermedio 19 -13

6-([[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-2-il]metil]amino) piridin-2-carboxilato de potasio

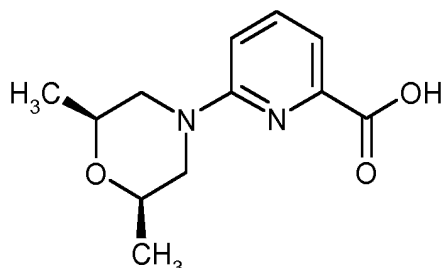


A 230 mg 6-([[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-2-il]metil]amino)piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 17-5) en 3,0 ml de etanol se añadieron 24 mg de hidróxido de potasio y se agitó a 50 °C durante una noche. Se concentró y se obtuvieron 265 mg de un producto en bruto, que se siguió empleando sin purificación.

25

**Intermedio 19 -14**

ácido 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-2-carboxílico

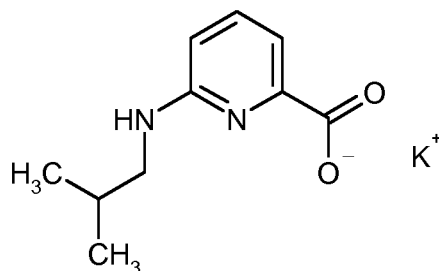


5 875 mg de 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 17-6) se dispusieron en 5 ml de THF y 1 ml de metanol, se añadieron 698 mg de hidróxido de litio monohidrato en 2,5 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se mezcló dos veces con tolueno y en cada caso se concentró. Se mezcló con metanol, se agitó y se retiró el sólido mediante filtración, se lavó con éter de dietilo, el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento P1). Se obtuvieron 224 mg del compuesto del título.

10 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,66$  min (detector UV TIC), masa hallada 236,12.

**Intermedio 19 -15**

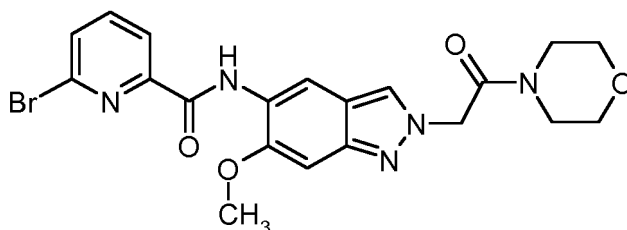
6-(isobutilamino)piridin-2-carboxilato de potasio



15 Se mezcló una solución de 790 mg de 6-(isobutilamino)piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 17-7) en 3,4 ml de agua, 32 ml de THF y 3,2 ml de metanol con 454 mg de hidróxido de litio y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la concentración se obtuvieron 1,15 g de un sólido, que se empleó sin purificación adicional. EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,58$  min (detector UV TIC), masa hallada 194,00.

**Intermedio 20 -1**

6-bromo-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida



20 De forma análoga al intermedio 8-6 se agitaron 1,00 g (2,47 mmol) de ácido (5-[[6-bromopiridin-2-il]carbonil]amino)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)acético (intermedio 9-21) con 258  $\mu$ l (2,96 mmol) de morfolina, 378 mg (2,47 mmol) de 1-hidroxil-1H-benzotriazol-hidrato y 946 mg (4,94 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1,03 ml (7,40 mmol) de trietilamina en 35 ml de tetrahidrofurano a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se mezcló con agua y el precipitado producido se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 586 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,07$  min

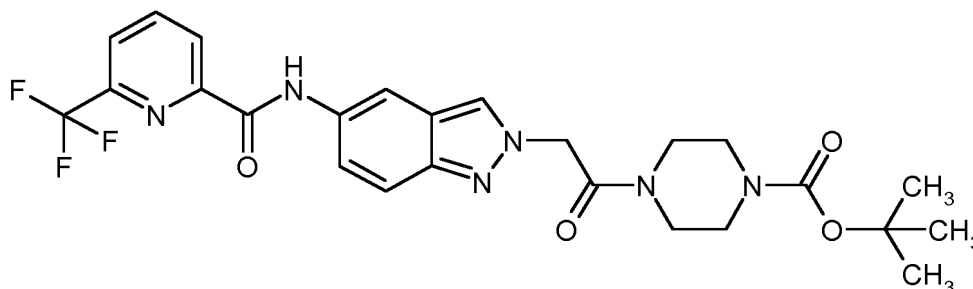
EM (IENpos):  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,47$ (d, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,64 (d, 2 H), 4,00(s, 3 H), 5,40(s, 2 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,05(t, 1 H), 8,14-8,29(m, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 10,31(s, 1 H).

30

**Intermedio 21 -1**

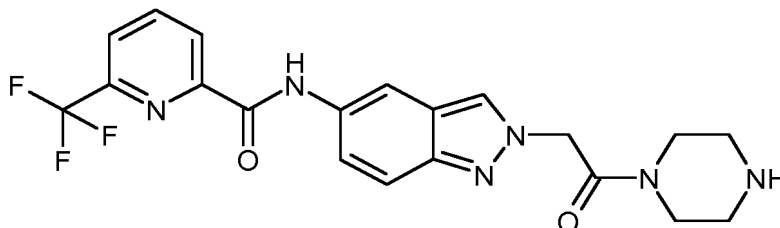
4-{{[5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 1,30 g (3,57 mmol) de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) se agitaron en 50 ml de tetrahidrofurano y 5,4 ml de *N,N*-dimetilformamida y durante 30 minutos a 25 °C. A continuación se añadieron 997 mg (5,35 mmol) de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 546 mg (3,57 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y 1,37 g (7,14 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agitó durante otras 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se puso sobre agua. El sólido obtenido se aspiró y se volvió a lavar dos veces con agua. El sólido se recogió en diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El sólido amarillo se secó al vacío. Se obtuvieron 1,78 g (94 % del valor teórico) de 4-{{[5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.
- 10 EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,21$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 533$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedio 22 -1**

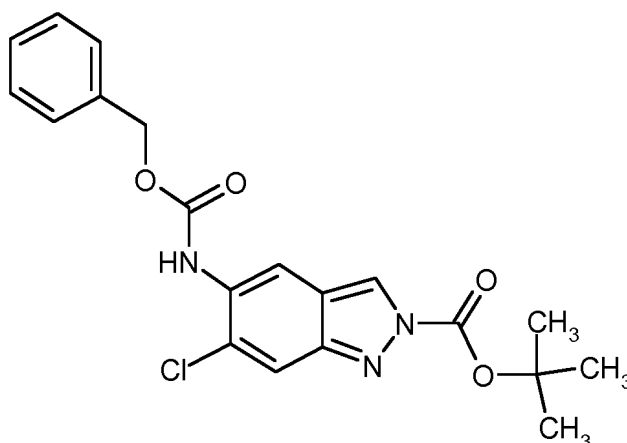
- 15 N-{2-[2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



- 20 Se añadieron 1,93 ml (25,08 mmol) de ácido trifluoroacético a 1,78 g (3,34 mmol) de 4-{{[5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 21-1) en 11 ml de diclorometano y se agitó durante 24 h a 25 °C. Esto se vertió sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La suspensión obtenida se filtró y se volvió a lavar con 30 ml de agua así como 10 ml de éter de dietilo. Después del secado al vacío se obtuvieron 1,41 g (97 % del valor teórico) de N-{2-[2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida como producto en bruto.
- EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,80$  min  
EM (IENpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>.
- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,66$  (s. a., 2 H), 2,73 (s. a., 2 H), 3,39(s. a., 2 H), 3,47(s. a., 2 H), 5,44(s, 2 H), 7,47- 7,68 (m, 2 H), 8,17(d, J=7,1 Hz, 1 H), 8,30(s, 2 H), 8,33-8,43 (m, 2 H), 10,37(s, 1 H).

**Intermedio 23 -1**

5-{{(benciloxi)carbonil}amino}-6-cloro-2H-indazol-2-carboxilato de *terc*-butilo



2,09 g de 5-amino-6-cloro-2H-indazol-2-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 12-2) en 15 ml de THF se mezclaron con 1,50 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 1,11 ml de carbonoclorhidrato de bencilo y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron de nuevo 1,50 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 1,11 ml de carbonoclorhidrato de bencilo y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadieron de nuevo 1,50 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 1,11 ml de carbonoclorhidrato de bencilo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina y se concentró. Se obtuvieron 4,61 g de un producto en bruto, que se siguió empleando sin purificación adicional. EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,40 min (UV-TIC), masa hallada 401,00.

- 10 La denominación química de los ejemplos se creó mediante el uso del software de ACD / LABS (Batch Versión 12,01.).

### Ejemplos

#### Instrucción de ensayo general 1a

- 15 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 5,0 equivalentes de trietilamina y 1,5 equivalentes del respectivo ácido carboxílico en tetrahidrofurano durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. El precipitado producido se retiró mediante filtración, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó.

#### Instrucción de ensayo general 1b

- 20 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 3,0 equivalentes de trietilamina y 1,5 equivalentes del respectivo ácido carboxílico en *N,N*-dimetilformamida durante 24 h a 25 °C, produciéndose una suspensión. El precipitado producido se retiró mediante filtración, se lavó dos veces con *N,N*-dimetilformamida y éter de dietilo y se secó.

#### Instrucción de ensayo general 1c

- 25 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 5,0 equivalentes de trietilamina y 1,3 equivalentes del respectivo ácido carboxílico en tetrahidrofurano durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1.

#### Instrucción de ensayo general 1d

- 30 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 3,0 equivalentes de trietilamina y 1,2 equivalentes del respectivo ácido carboxílico en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con otros 1,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1.

#### Instrucción de ensayo general 1e

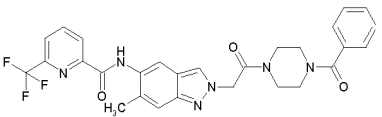
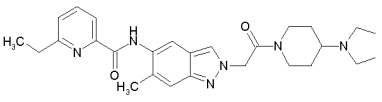
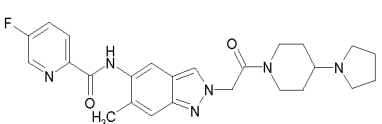
- 35 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 4,0 equivalentes de trietilamina y 1,2 equivalentes del respectivo ácido carboxílico en 1 ml de tetrahidrofurano durante 24 h a 25 °C. La mezcla de

40

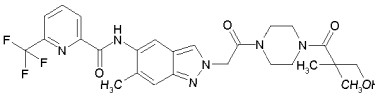
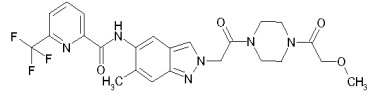
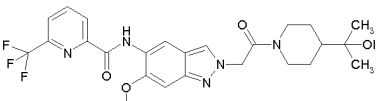
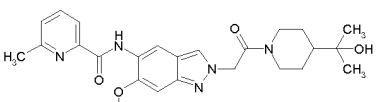


reacción se vertió sobre 25 ml de agua. El precipitado producido se retiró mediante filtración, se lavó dos veces con éter de dietilo y se secó en la estufa de secado.

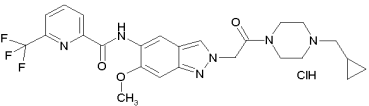
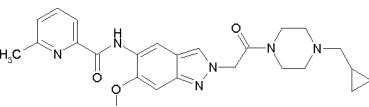
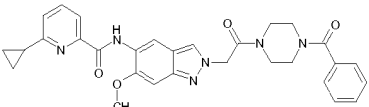
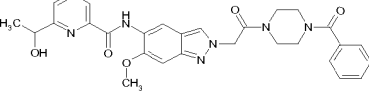
Tabla 1: Ejemplos 1-18

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
1	 <p>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-1 y ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1a [a] (68%)	(400MHz, DMSO-d6): δ = 2,38(s, 3H), 3,32 - 3,77 (8H), 5,45(s. a., 2H), 7,39-7,49(m, 6H), 8,15 - 8,21 (m, 2H), 8,24(s, 1H), 8,33-8,43(m, 2H), 10,11(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,16 min EM (IENpos): m/z = 551 (M+H) <sup>+</sup> .
2	 <p>6-etil-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-2 y ácido 6-etilpiridin-2-carboxílico	1a (91 %)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 - 1,49 (m, 5H), 1,67 (s. a., 4H), 1,84 (t, 2H), 2,14- 2,31 (m, 1H), 2,79 - 2,95 (m, 3H), 3,17 (t, 1H), 3,80 - 3,93 (m, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 1H), 5,34- 5,49(m, 2H), 7,49(s, 1H), 7,53- 7,59(m, 1H), 7,94 - 8,01(m, 2H), 8,24(s, 1H), 8,39(s, 1H), 10,37(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,18 min EM (IENpos): m/z = 475 (M+H) <sup>+</sup> .
3	 <p>5-fluoro-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridina-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-2 y ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico	1b (36 %)	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,18 - 1,37 (m, 1 H), 1,37- 1,51 (m, 1 H), 1,68 (s. a., 4 H), 1,76 - 1,94 (m, 2 H), 2,14- 2,30 (m, 1 H), 2,39(s, 3 H), 2,78 - 2,94 (m, 1 H), 3,18(t, 1 H), 3,82 - 3,95 (m, 1 H), 4,03 - 4,16 (m, 1 H), 5,44(d, 1 H), 5,39(d, 1 H), 7,44-7,50 (m, 1 H), 7,99 (td, 1 H), 8,12(s, 1 H), 8,20-8,29(m, 2 H), 8,75 (d, 1 H), 10,15(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,79 min EM (IENpos): m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup> .

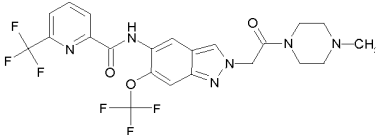
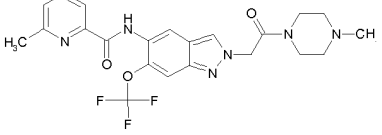
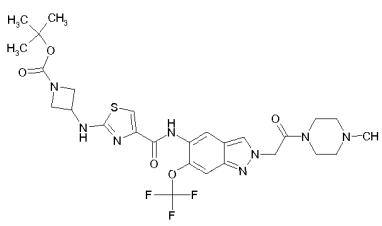
(continuación)

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
4	 <p>N-(2-{2-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metil-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-3 y ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1a (53%)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,16(s, 6H), 2,40(s, 3H), 3,39 - 3,52 (m, 4H), 3,52- 3,70 (m, 6H), 4,62 (t, 1H), 5,47(s, 2H), 7,49(s, 1H), 8,17-8,29(m, 3H), 8,34-8,45(m, 2H), 10,15(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,06 min EM (IENpos): m/z = 547 (M+H) <sup>+</sup> .
5	 <p>N-(2-{2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metil-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-4 y ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1a (12%)	(400MHz, DMSO-d6): δ = 2,40(s, 3H), 3,36- 3,64 (m, 8H), 4,12(s. a., 2H), 5,47(s, 2H), 7,49(s, 1H), 8,18-8,28(m, 3H), 8,35-8,45(m, 2H), 10,13(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,02 min EM (IENpos): m/z = 519 (M+H) <sup>+</sup> .
6	 <p>N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-5 y ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1c (51 %)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,94 - 1,29 (m, 8H, contiene singlete en 1,04 ppm), 1,35- 1,51 (m, 1H), 1,74 (t, 2H), 2,53(s, 1H), 2,98 (t, 1H), 3,91 -4,10(m, 4H), 4,17(s, 1H), 4,41(d, 1H), 5,28-5,44(m, 2H), 7,10(s, 1H), 8,18-8,27(m, 2H), 8,35-8,50(m, 2H), 8,69 (s, 1H), 10,50(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,13 min EM (IENpos): m/z = 520 (M+H) <sup>+</sup> .
7	 <p>N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-5 y ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico	1c (41%)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,97 - 1,29(m, 8H, contiene singlete en 1,04 ppm), 1,36 - 1,50 (m, 1H), 1,74 (t, 2H), 2,53(s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,98 (t, 1H), 3,95 - 4,08(m, 4H), 4,17(s, 1H), 4,41(d, 1H), 5,28-5,42(m, 2H), 7,08(s, 1H), 7,51- 7,59(m, 1H), 7,92 - 8,02(m, 2H), 8,20(s, 1H), 8,70(s, 1H), 10,70(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt =

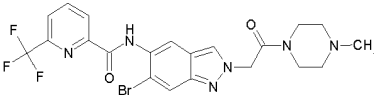
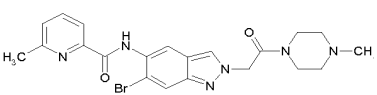
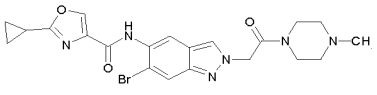
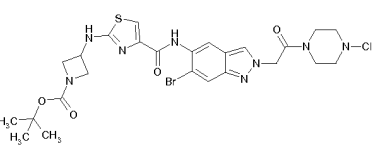
(continuación)

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
				1,06 min EM (IENpos): m/z = 466 (M+H) <sup>+</sup> .
8	 <p>clorhidrato de N-(2-{2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-6 y ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1a (17 %) [b]	(400MHz, DMSO-d6): δ = 0,41 (s. a., 2H), 0,66 (d, 2H), 1,12(s. a., 1H), 2,89 -3,26(m, 5H), 3,60 (s. a., 3H), 4,00(s, 3H), 4,21(d, 1H), 4,42(d, 1H), 5,48 (d, 2H), 7,11(s, 1H), 8,19 - 8,25 (m, 2H), 8,36-8,49(m, 2H), 8,72(s, 1H), 10,5(s, 1H), 10,7 (s). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,94 min EM (IENpos): m/z = 517 (M+H) <sup>+</sup> .
9	 <p>N-(2-{2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-6 y ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico	1c (26 %) [c]	(300 MHz, DMSO-d6, señales seleccionadas, la muestra contenía fracción de ácido fórmico): δ = 0,27(s. a., 2H), 0,59(s. a., 2H), 0,97 (s. a., 1H), 2,62 (s), 3,05(s. a.), 3,53 (s. a., 4,00(s, 3H), 5,43(s. a., 2H), 7,08(s, 1H), 7,55(dd, 1H), 7,93 - 8,01(m, 2H), 8,19(s, 1H), 8,72(s, 1H), 10,71 (s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,85 min EM (IENpos): m/z = 463 (M+H) <sup>+</sup> .
10	 <p>N-(2-{2-[4-(benzoylpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-ciclopropilpiridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-7 y ácido 6-ciclopropilpiridin-2-carboxílico	1a (50 %) [d]	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,04 - 1,15(m, 4H), 2,21- 2,33 (m, 1H), 3,39 - 3,87 (8H), 4,00(s, 3H), 5,41(s. a., 2H), 7,09(s, 1H), 7,41- 7,52(m, 5H), 7,58- 7,65 (m, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 2H), 8,20(s, 1H), 8,66(s, 1H), 10,80(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,18 min EM (IENpos): m/z = 539 (M+H) <sup>+</sup> .
11	 <p>N-(2-{2-[4-(benzoylpiperazin-1-il)-2-</p>	Intermedio 6-7 e intermedio 19-1	1c (49%)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,51(d, 3H), 3,38 - 3,91 (8H), 3,99 (s, 3H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 5,41(s. a., 2H), 5,60 (d,

(continuación)

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
	oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(1-hidroxi-etil)piridin-2-carboxamida			1H), 7,09(s, 1H), 7,35-7,56(m, 5H), 7,76 - 7,82 (m, 1H), 8,01- 8,11(m, 2H), 8,21(s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,78(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,93 min EM (IENpos): m/z = 534 (M+H) <sup>+</sup> .
12	 <p>N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-8 y ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1d (47 %)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 2,22(s, 3 H) 2,27 - 2,36 (m, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 3,44 - 3,52(m, 2 H) 3,52 - 3,60 (m, 2 H) 5,52(s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,23 (dd, 1 H) 8,38 - 8,50(m, 3 H) 8,71 (s, 1 H) 10,40(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,96 min EM (IENpos): m/z = 531 (M+H) <sup>+</sup> .
13	 <p>6-metil-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}piridina-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-8 y ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico	1d (49%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 2,21(s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 2 H), 2,39(s. a., 2 H), 2,61 (s, 3 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,51- 3,61 (m, 2 H), 5,52(s, 2 H), 7,59(dd, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,96 - 8,04(m, 2 H), 8,45(s, 1 H), 8,72(s, 1 H), 10,65 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,92 min EM (IENpos): m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup> .
14	 <p>3-{{4-({2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il}amino}azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	Intermedio 6-8 y ácido 2-{ [1-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)azetidina-3-il]amino}-1,3-tiazol-4-carboxílico**	1d (39 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1,39(s, 9 H), 2,21(s, 3 H), 2,26 - 2,34 (m, 2 H), 2,38(s. a., 2 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 3,77 (dd, 2 H), 4,20(t, 2 H), 4,46(d, 1 H), 5,50(s, 2 H), 7,56(s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,42(s, 1 H), 8,57(d, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,54(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,63 min EM (IENpos): m/z = 639 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

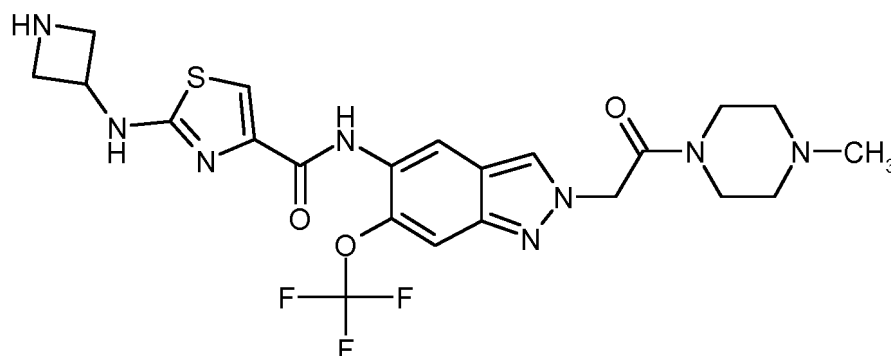
Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
15	 <p>N-{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-9 y ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1e (76 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 2,21(s, 3 H), 2,29(s. a., 2 H), 2,38 (s. a., 2 H), 3,47(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 5,50(s, 2 H), 8,09(s, 1 H), 8,24(d, 1 H), 8,35-8,50(m, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 10,54(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,93 min EM (IENpos): m/z = 525 (M(79Br)+H)+
16	 <p>N-{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-9 y ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico	1e (93 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 2,21(s, 3 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,38(s. a., 2 H), 2,64 (s, 3 H), 3,47(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 5,49(s, 2 H), 7,58(dd, 1 H), 7,97 - 8,04(m, 2 H), 8,08(s, 1 H), 8,39(s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,88 min EM (IENpos): m/z = 471 (M(79Br)+H)+
17	 <p>N-{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-meciciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida</p>	Intermedio 6-9 y ácido 2-ciclopropil-1-1,3-oxazol-4-carboxílico	1e (55 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1,01 - 1,07 (m, 2 H), 1,07 - 1,16(m, 2 H), 2,17-2,26(m, 4 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,37(s. a., 2 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 5,49(s, 2 H), 8,03(s, 1 H), 8,29(s, 1 H), 8,37(s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,83 min EM (IENpos): m/z = 487 (M(79Br)+H)+
18	 <p>3-{[4-({6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)carbamoyl]-1,3-tiazol-2-il] amino}azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	Intermedio 6-9 y ácido 2-{ [1-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)azetidina-3-il]amino}-1,3-tiazol-4-carboxílico**	1e (41%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1,39(s, 9 H), 2,21(s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,37(s. a., 2 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 3,79 (d, J=8,6,5,4 Hz, 2 H), 4,23(t, 2 H), 4,50(d, 1 H), 5,47(s, 2 H), 7,54(s, 1 H), 8,05(s, 1 H), 8,31-8,41 (m, 1 H), 8,54(d, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,09 min EM (IENpos): m/z = 633

(continuación)

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
				(M(79Br)+H)+
<p>* Preparado según la instrucción indicada, entre paréntesis está indicado el rendimiento en %</p> <p>[a]: La reacción se llevó a cabo en una mezcla de tetrahydrofurano/<i>N,N</i>-dimetilformamida (5:1). Se emplearon 3 equivalentes de trietilamina.</p> <p>[b]: Se emplearon 1,3 equivalentes del ácido piridincarboxílico.</p> <p>[c]: Se emplearon 1,5 equivalentes del ácido piridincarboxílico. El producto se encontraba en fase acuosa.</p> <p>[d]: La HPLC preparativa se llevó a cabo según el procedimiento P1.</p> <p>[e]: El producto precipitó directamente a partir de la mezcla de reacción, se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó en la estufa de secado.</p> <p>** La preparación de ácido 2-[[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)azetidín-3-il]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico se realizó a partir de ácido 3-bromo-2-oxopropanoico y 3-aminoazetidín-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo de forma análoga a Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1996, 6, 12, 1409 - 1414 und Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2005, 53, 4, 437 - 440.</p>				

**Ejemplo 19**

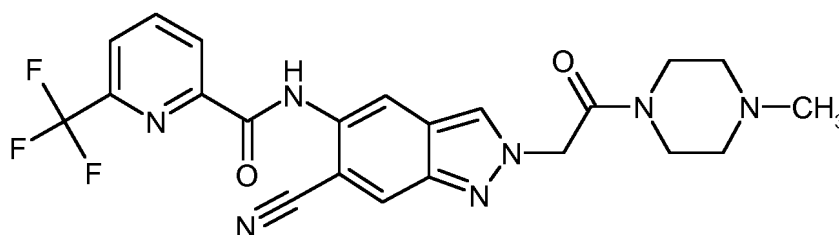
2-(azetidín-3-ilamino)-N-{2-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 5 21 mg (0,03 mmol) de 3-[[4-({2-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 18) se disolvieron en 1 ml de diclorometano y se mezclaron con 25  $\mu$ l (0,03 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 25 °C. A continuación se diluyó con diclorometano adicional y se lavó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio así como con solución saturada de cloruro de sodio. A continuación se filtró a través de un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se secó al vacío. Se obtuvieron 7 mg (31 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t$  = 0,86 min  
EM (IENpos):  $m/z$  = 539 (M+H)<sup>+</sup>.  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,21(s, 3 H), 2,29(s. a., 2 H), 2,38(s. a., 2 H), 3,42 - 3,49 (m, 4 H), 3,54(s. a., 2 H), 3,69 - 3,73 (m, 1 H), 5,50(s, 2 H), 7,49(s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,42(s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,58(s, 1 H).

**Ejemplo 20**

N-{6-ciano-2-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridín-2-carboxamida



- 20 50 mg (0,10 mmol) de N-{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridín-2-carboxamida (ejemplo 15) se dispusieron con 5 mg (0,005 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 12 mg (0,10 mmol) de cianuro de zinc en un recipiente de microondas y se suspendieron en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida.

La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 150 °C en el microondas. Ya que la compresión aún no era completa, se añadieron de nuevo 5 mg (0,005 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 5,5 mg (0,05 mmol) de cianuro de zinc y se agitó durante otros 30 minutos en el microondas a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio.

5 A continuación, la solución se filtró a través de un filtro repelente de agua y se concentró. El producto en bruto se disolvió en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida y se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1. La fracción de producto se liofilizó. Se obtuvieron 25 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título.

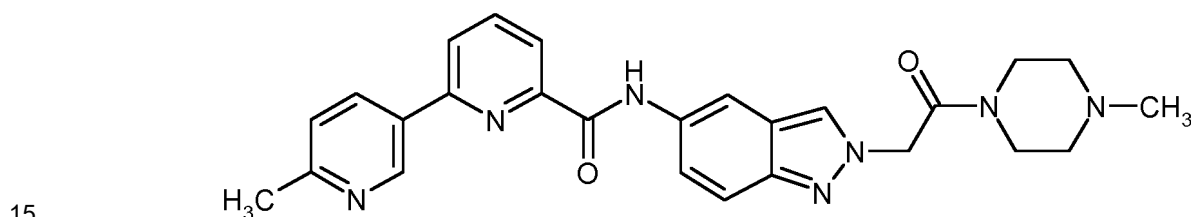
EM-CL (procedimiento A3):  $R_t = 1,07$  min

EM (IENpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,22$ (s, 3 H), 2,27 - 2,33 (m, 2 H), 2,36- 2,42 (m, 2 H), 3,44 - 3,50 (m, 2 H), 3,52- 3,58 (m, 2 H), 5,59(s, 2 H), 8,21 - 8,26 (m, 2 H), 8,37-8,43(m, 2 H), 8,43-8,47(m, 1 H), 8,51(d, 1 H), 10,66 (s, 1 H).

### Ejemplo 21

6-metil-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2,3'-bipiridin-6-carboxamida



75 mg (0,16 mmol) de 6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida (ejemplo 231) se disolvieron en una mezcla desgasificada de 1,73 ml de dioxano y 0,25 ml de agua y se mezclaron con 45 mg (0,33 mmol) de ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico, 13 mg (0,02 mmol) de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y 52 mg (0,49 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a 105 °C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se mezcló con solución saturada de cloruro de amonio y diclorometano. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron a través de un filtro repelente de agua y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida y se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1. La fracción de producto se liofilizó. Se obtuvieron 40 mg (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

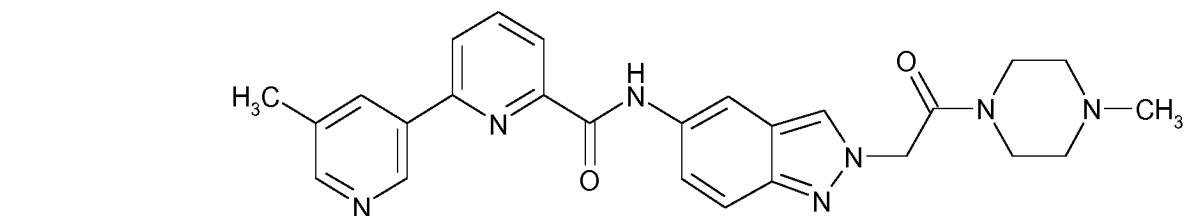
EM-CL (procedimiento A3):  $R_t = 0,46$  min

EM (IENpos):  $m/z = 470$  (M+H)<sup>+</sup>.

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,22$ (s, 3 H), 2,31(s. a., 2 H), 2,39(s. a., 2 H), 2,57(s, 3 H), 3,48(s. a., 2 H), 3,55(d, 2 H), 5,47(s, 2 H) 7,44(d, 1 H), 7,62 (s, 2 H), 8,08- 8,20 (m, 2 H), 8,26- 8,32(m, 2 H), 8,34(s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 9,43(d, 1 H), 10,54(s, 1 H).

### Ejemplo 22

5-metil-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2,3'-bipiridin-6-carboxamida



En analogía al ejemplo 21 se agitaron 75 mg (0,16 mmol) de 6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida con 45 mg (0,33 mmol) de ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico, 13 mg (0,02 mmol) de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y 52 mg (0,49 mmol) de carbonato de sodio en una mezcla desgasificada de 1,73 ml de dioxano y 0,25 ml de agua durante 90 minutos a 105 °C en el microondas. Después de la purificación y HPLC preparativa según el procedimiento P1 se obtuvieron 41 mg (53 % del valor teórico) del compuesto del título.

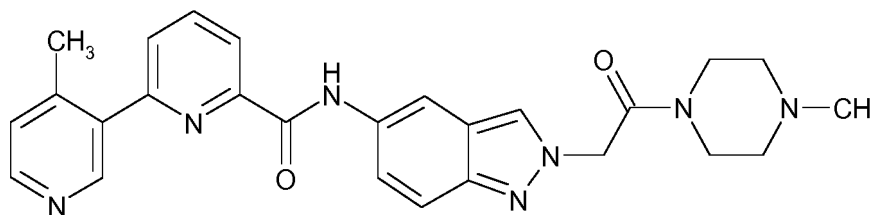
EM-CL (procedimiento A3):  $R_t = 0,51$  min

EM (IENpos):  $m/z = 470$  (M+H)<sup>+</sup>.

40 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,23$ (s, 3 H), 2,32(s. a., 2 H), 2,41(s. a., 2 H), 2,45(s, 3 H), 3,48(s. a., 2 H), 3,56(s. a., 2 H), 5,47(s, 2 H), 7,62 (s, 2 H), 8,11- 8,23(m, 2 H), 8,27- 8,37(m, 3 H), 8,55(s, 1 H), 8,60(s, 1 H), 9,38(d, 1 H), 10,55(s, 1 H).

**Ejemplo 23**

4-metil-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2,3'-bipiridin-6-carboxamida



5 En analogía al ejemplo 21 se agitaron 75 mg (0,16 mmol) de 6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida con 45 mg (0,33 mmol) de ácido (4-metilpiridin-3-il)borónico, 13 mg (0,02 mmol) de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y 52 mg (0,49 mmol) de carbonato de sodio en una mezcla desgasificada de 1,73 ml de dioxano y 0,25 ml de agua durante 90 minutos a 105 °C en el microondas. Después de la purificación y HPLC preparativa según el procedimiento P1 se obtuvieron 16 mg (21 % del valor teórico) del compuesto del título.

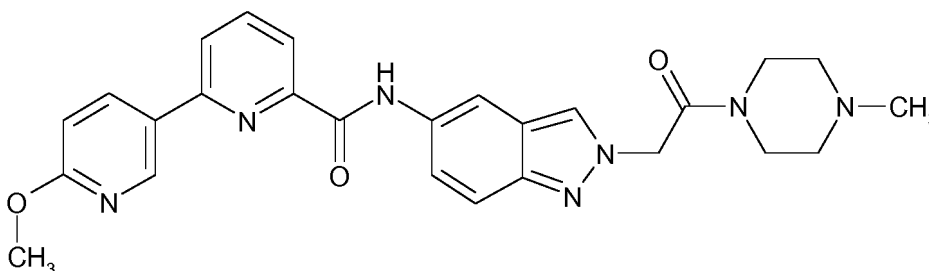
10 EM-CL (procedimiento A3):  $R_t = 0,45$  min

EM (IENpos):  $m/z = 470$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,21$ (s, 3 H), 2,30(s. a., 2 H), 2,38(s. a., 2 H), 3,47(s. a., 2 H), 3,54(d, 2 H), 5,45(s, 2 H), 7,42(d, 1 H), 7,57(d, 2 H), 7,91 (t, 1 H), 8,19(d, 2 H), 8,28(s, 1 H), 8,34(s, 1 H), 8,54(d, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,41(s, 1 H).

**Ejemplo 24**

6-metoxi-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2,3'-bipiridin-6-carboxamida



20 En analogía al ejemplo 21 se agitaron 50 mg (0,11 mmol) de 6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida con 33 mg (0,22 mmol) de ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico, 9 mg (0,01 mmol) de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y 35 mg (0,33 mmol) de carbonato de sodio en una mezcla desgasificada de 1,15 ml de dioxano y 0,17 ml de agua durante 90 minutos a 105 °C en el microondas. Después de la purificación y HPLC preparativa según el procedimiento P1 se obtuvieron 28 mg (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

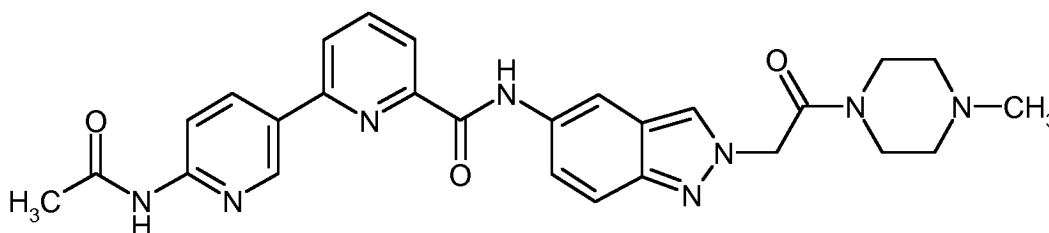
25 EM-CL (procedimiento A3):  $R_t = 0,74$  min

EM (IENpos):  $m/z = 486$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,21$ (s, 3 H), 2,30(t, 2 H), 2,38(t, 2 H), 3,45- 3,52 (m, 2 H), 3,52- 3,60 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 5,46(s, 2 H), 6,96 -7,01(m, 1 H), 7,58- 7,66 (m, 2 H), 8,07- 8,11(m, 1 H), 8,11- 8,16(m, 1 H), 8,24(dd, 1 H), 8,30(s, 1 H), 8,32- 8,34(m, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 9,22 (d, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

**Ejemplo 25**

6-acetamido-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2,3'-bipiridin-6-carboxamida



30 En analogía al ejemplo 21 se agitaron 50 mg (0,11 mmol) de 6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida con 57 mg (0,22 mmol) de N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida, 9 mg (0,01 mmol) de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y 35 mg (0,33 mmol) de



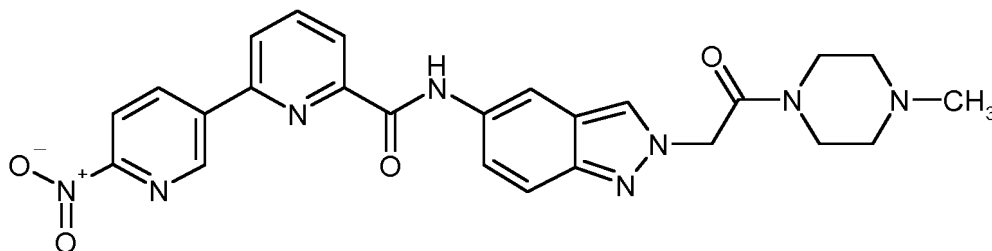
carbonato de sodio en una mezcla desgasificada de 1,15 ml de dioxano y 0,17 ml de agua durante 90 minutos a 105 °C en el microondas. Después de la purificación y HPLC preparativa según el procedimiento P1 se obtuvieron 21 mg (37 % del valor teórico) del compuesto del título. EM-CL (procedimiento A3):  $R_t = 0,59$  min

EM (IENpos):  $m/z = 513$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta = 2,15$ (s, 3 H), 2,21(s, 3 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,35- 2,41(m, 2 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,52- 3,58 (m, 2 H), 5,46(s, 2 H), 7,58- 7,68 (m, 2 H), 8,09- 8,12(m, 1 H), 8,12- 8,17(m, 1 H), 8,23- 8,29(m, 2 H), 8,30(s, 1 H), 8,34(s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 9,32(dd, 1 H), 10,53 (s, 1 H), 10,69 (s, 1 H).

### Ejemplo 26

N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6'-nitro-2,3'-bipiridin-6-carboxamida



- 10 En analogía al ejemplo 21 se agitaron 75 mg (0,16 mmol) de 6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida con 82 mg (0,33 mmol) de 2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 13 mg (0,02 mmol) de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y 52 mg (0,49 mmol) de carbonato de sodio en una mezcla desgasificada de 1,73 ml de dioxano y 0,25 ml de agua durante 90 minutos a 15 105 °C en el microondas. Después del tratamiento y HPLC preparativa según el procedimiento P1 se obtuvieron 26 mg (32 % del valor teórico) del compuesto del título.

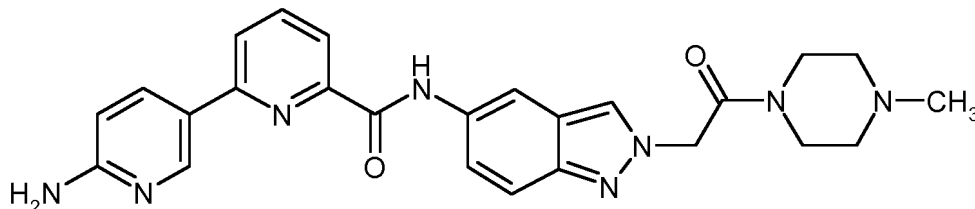
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,78$  min

EM (IENpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta = 2,22$ (s, 3 H), 2,31(s. a., 2 H), 2,39(s. a., 2 H), 3,48(s. a., 2 H), 3,56(s. a., 2 H), 5,47(s, 2 H), 7,63 (s, 2 H), 8,22- 8,38(m, 4 H), 8,45- 8,55(m, 2 H), 9,22(dd, 1 H), 9,72 (d, 1 H), 10,63 (s, 1 H).

### Ejemplo 27

6-amino-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2,3'-bipiridin-6-carboxamida



- 25 20 mg (0,04 mmol) de N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6'-nitro-2,3'-bipiridin-6-carboxamida se disolvieron en 2,5 ml de metanol, se mezclaron con 4 mg (0,004 mmol, 10 %) de paladio sobre carbón y se hidrogenaron durante 4 h con 1 bar de atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó varias veces con metanol, el filtrado se concentró y se secó al vacío. Se obtuvieron 8 mg (43 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 0,81$  min

- 30 EM (IENpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4):  $\delta = 2,34$ (s, 3 H), 2,43- 2,49(m, 2 H), 2,53(s. a., 2 H), 3,66 (s. a., 4 H), 5,46(s, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 7,51- 7,58(m, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,94 - 8,04(m, 2 H), 8,07 (d, 1 H), 8,21(s, 1 H), 8,34 (s. a., 2 H), 8,55(s, 1 H), 8,77 (s, 1 H).

### Instrucción de ensayo general 2a

- 35 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 3 ml de tetrahidrofurano y 0,33 ml de dimetilformamida durante 30 min a 25 °C. Después se añadieron 1,5 equivalentes de la amina y se agitó durante 30 min a 25 °C. Se vertió sobre 50 ml de agua, se aspiró, se lavó con agua y se secó.

### Instrucción de ensayo general 2b

- 40 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 3,0 equivalentes de trietilamina en 1,5 ml

de *N,N*-dimetilformamida durante 30 min a 25 °C. Después se añadieron 1,2 equivalentes de la amina. La mezcla de reacción se diluyó con otros 1,0 ml de *N,N*-dimetilformamida y se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1.

#### Instrucción de ensayo general 2c

- 5 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 3,0 equivalentes de trietilamina y 1,2 equivalentes de la amina en tetrahidrofurano durante 18 h a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua. El sólido se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó.

#### Instrucción de ensayo general 2d

- 10 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 3,0 equivalentes de trietilamina y 1,5 equivalentes de la amina en tetrahidrofurano durante 18 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P4.

#### Instrucción de ensayo general 2e

- 15 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 3,0 equivalentes de trietilamina y 1,3 equivalentes de la amina en tetrahidrofurano durante 18 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se mezclaron con 1 ml de dimetilsulfóxido. El sólido se aspiró, se lavó tres veces con en cada caso 0,5 ml de dimetilsulfóxido y tres veces con éter de dietilo y se secó. El filtrado se concentró y se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P2. La fracción de producto obtenida se combinó con el sólido.

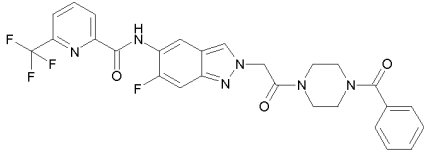
#### Instrucción de ensayo general 2f

- 25 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 4,0 equivalentes de trietilamina y 1,2 equivalentes de la amina en tetrahidrofurano durante 18 h a 25 °C. El precipitado producido se retiró mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El sólido se agitó en éter de metil-*terc*-butilo y acetato de etilo, después se disolvió en diclorometano y se mezcló con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentró y el producto obtenido se secó.

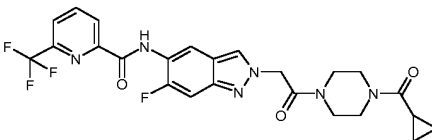
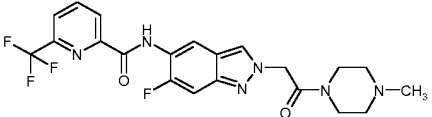
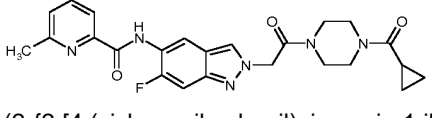
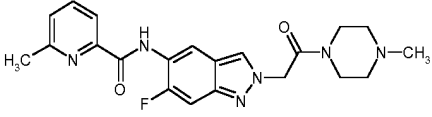
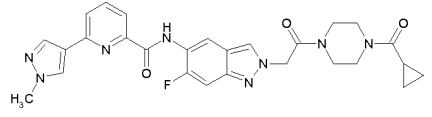
#### Instrucción de ensayo general 2g

- 35 1,0 equivalentes del respectivo intermedio se agitaron con 1,0 equivalentes de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 2,0 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 3,0 equivalentes de trietilamina y 1,3 equivalentes de la amina en tetrahidrofurano durante 18 h a 50 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. El sólido se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó.

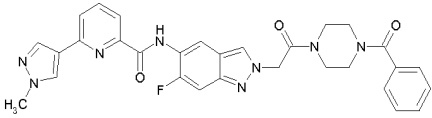
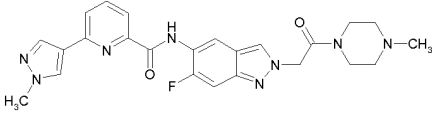
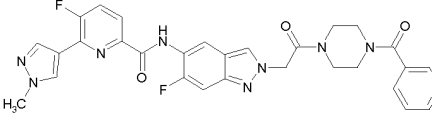
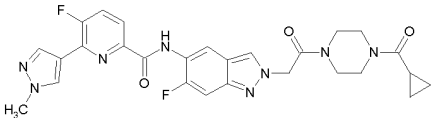
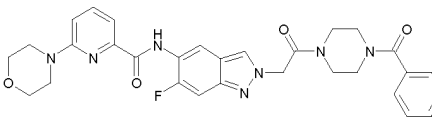
Tabla 2: Ejemplos 28 - 71

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
28	 <p>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-1 y fenil(piperazin-1-il) metanona	2a (94 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,38 - 3,75 (m, 8H), 5,51(s, 2H), 7,40- 7,56(m, 6H), 8,19- 8,26 (m, 1H), 8,35-8,49(m, 4H), 10,24 (m, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,15 min EM (IENpos): m/z = 555 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

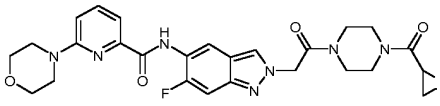
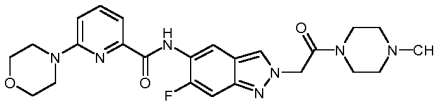
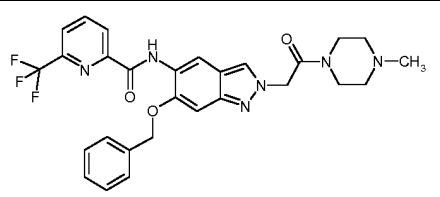
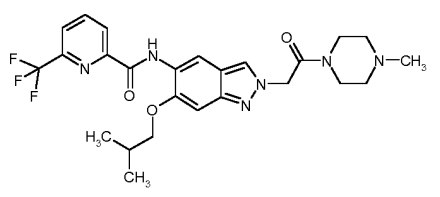
Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
29	 <p>N-(2-(2-[4-(ciclopropilcarbonyl)piperazin-1-il]-2-oxoetil)-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-1 y ciclopropil (piperazin-1-il)metanona	2a (95 %) [a]	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,69 - 0,81 (m, 4H), 2,00(s a, 1H), 3,40- 3,82 (m, 8H), 5,52(s, 2H), 7,53 (d,1H), 8,22 (m, 1H), 8,36-8,49(m, 4H), 10,25 (m, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,09 min EM (IENpos): m/z = 519 (M+H) <sup>+</sup> .
30	 <p>N-{6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-1 y 1-metilpiperazina	2a (41%)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21(s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,47(m, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,47(s, 2H), 7,52(d, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,34- 8,48 (m, 4H), 10,24 (m, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,93 min EM (IENpos): m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup> .
31	 <p>N-(2-(2-[4-(ciclopropilcarbonyl)piperazin-1-il]-2-oxoetil)-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	9-2 y ciclopropil (piperazin-1-il)metanona	2a (88%) [a]	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,68 - 0,82 (m, 4H), 2,01(s a, 1H), 2,63(s, 3H), 3,40-3,82 (m, 8H), 5,52(s, 2H), 7,49- 7,62 (m, 2H), 7,95 - 8,05 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,39 (d, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,02 min EM (IENpos): m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup> .
32	 <p>N-{6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	9-2 y 1-metilpiperazina	2a (68%)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21(s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,63(s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 5,45(s, 2H), 7,47- 7,62 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,55(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,81 min EM (IENpos): m/z = 411 (M+H) <sup>+</sup> .
33	 <p>N-(2-(2-[4-(ciclopropilcarbonyl)piperazin-1-il]-2-oxoetil)-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	9-3 y ciclopropil (piperazin-1-il)metanona	2a (82%) [a]	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,68 - 0,83 (m, 4H), 2,02 (s a, 1H), 3,42 -3,85 (m, 8H), 3,93(s, 3H), 5,53 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,87 - 8,09 (m, 3H), 8,23(s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,54(s, 1H), 10,52 (s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,93 min EM (IENpos): m/z = 531 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
34	 <p>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	9-3 y fenil(piperazin-1-il) metanona	2a (47 %) [b]	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,40- 3,79 (m, 8H), 3,94(s, 3H), 5,51(s, 2H), 7,41-7,57(m, 6H), 7,93 (t, 2H), 8,04(t, 1H), 8,22(s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,52(s, 1H), 10,51(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,00 min EM (IENpos): m/z = 567 (M+H) <sup>+</sup> .
35	 <p>N-{6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	9-3 y 1-metilpiperazina	2a (14 %) [b]	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2,21(s, 3H), 2,30(m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,47(m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,93(s, 3H), 5,47(s, 2H), 7,52(d, 1H), 7,93 (t, 2H), 8,04(t, 1H), 8,22(s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,52(s, 1H), 10,50(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,74 min EM (IENpos): m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup> .
36	 <p>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il}-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	9-4 y fenil(piperazin-1-il) metanona	2a (64%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,38 - 3,76 (m, 8H), 3,96 (s, 3H), 5,51(s, 2H), 7,41-7,56 (m, 6H), 7,93 - 8,05 (m, 2H), 8,25- 8,31(m, 2H), 8,40(s, 1H), 8,53 (m, 1H), 10,40(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,07 min EM (IENpos): m/z = 585 (M+H) <sup>+</sup> .
37	 <p>N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	9-4 y ciclopropil(piperazin-1-il)metanona	2a (59%) [a]	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,69 - 0,83 (m, 4H), 2,01(s, 1H), 3,41- 3,85 (m, 8H), 3,97(s, 3H), 5,52(s, 2H), 7,52(d, 1H), 7,93 -8,06 (m, 2H), 8,28 (m, 2H), 8,39(s, 1H), 8,53(s, 1H), 10,40(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,00 min EM (IENpos): m/z = 549 (M+H) <sup>+</sup> .
38	 <p>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	9-5 y fenil(piperazin-1-il) metanona	2a (78%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,41- 3,82 (m, 16H), 5,50(s, 2H), 7,15(d, 1H), 7,47(m, 7H), 7,81 (t, 1H), 8,37(s, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,27(m, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,06 min EM (IENpos): m/z = 572 (M+H) <sup>+</sup> .

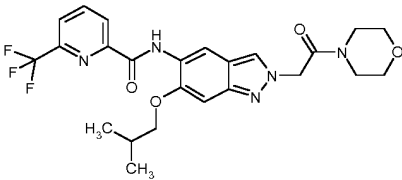
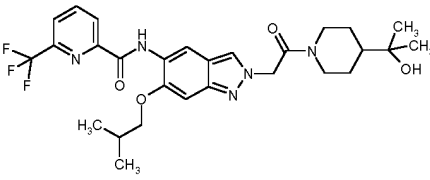
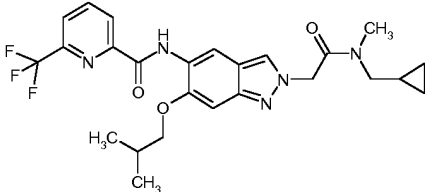
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.

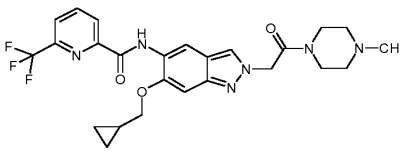
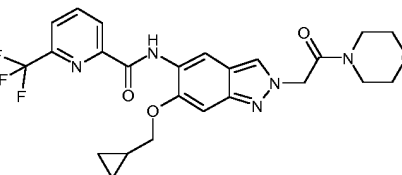
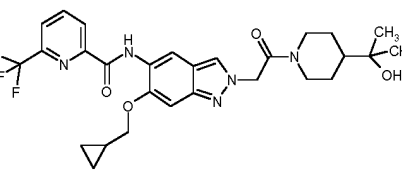
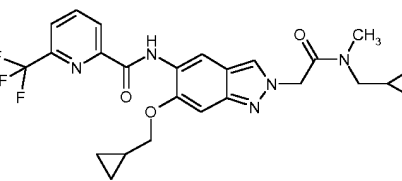
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
39	 <p>N-(2-(2-[4-(ciclopropilcarbonyl)piperazin-1-il]-2-oxoetil)-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	9-5 y ciclopropil (piperazin-1-il)metanona	2a (91 %) [a]	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,67 - 0,83 (m, 4H), 2,01(s a, 1H), 3,44- 3,81 (m, 16H), 5,50(s, 2H), 7,15(d, 1H), 7,44- 7,55(m, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,37(s, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,27(m, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,01 min EM (IENpos): m/z = 536 (M+H) <sup>+</sup> .
40	 <p>N-(6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	9-5 y 1-metilpiperazina	2a (64%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2,21(s, 3H), 2,30(m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,47(m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,59(m, 4H), 3,76 (m, 4H), 5,45(s, 2H), 7,15(d, 1H), 7,44- 7,53(m, 2H), 7,81 (tr, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,47(d, 1H), 10,27(m, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,79 min EM (IENpos): m/z = 482 (M+H) <sup>+</sup> .
41	 <p>N-(6-(benciloxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-6 y 1-metilpiperazina	2b (72%)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2,21(s, 3 H), 2,26 - 2,33 (m, 2 H), 2,34 - 2,43 (m, 2 H), 3,43 - 3,50 (m, 2 H), 3,51 - 3,59 (m, 2 H), 5,31(s, 2 H), 5,39(s, 2 H), 7,30(s, 1 H), 7,34- 7,45(m, 3 H), 7,58(dd, 2 H), 8,18(dd, 1 H), 8,25(s, 1 H), 8,35-8,44(m, 1 H), 8,44 - 8,50 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 10,47(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,96 min EM (IENpos): m/z = 553 (M+H) <sup>+</sup> .
42	 <p>N-(6-isobutoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-7 y 1-metilpiperazina	2b (53%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,11(s, 3 H), 1,13(s, 3 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,21(s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,37(s, 2 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 3,96 (d, 2 H), 5,38(s, 2 H), 7,07(s, 1 H), 8,14- 8,26 (m, 2 H), 8,34-8,45(m, 1 H), 8,45-8,53(m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,58(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,06 min EM (IENpos): m/z = 519 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.

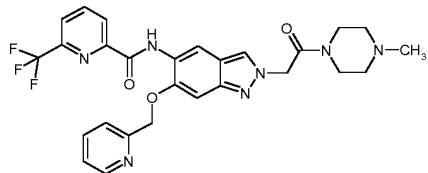
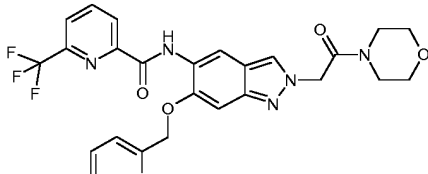
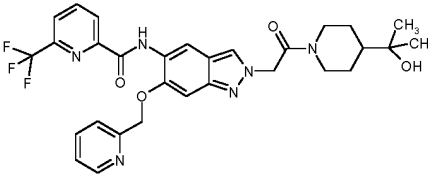
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
43	 <p>N-{6-isobutoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-7 y morfolina	2b (54 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,47(d, 2 H), 3,52- 3,68 (m, 6 H), 3,96 (d, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,07(s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,36- 8,45(m, 1 H), 8,46- 8,52 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,58(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,32 min EM (IENpos): m/z = 506 (M+H) <sup>+</sup> .
44	 <p>N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-isobutoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-7 y 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol	2b (49%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,05(s, 6 H), 1,11(s, 3 H), 1,13(s, 3 H), 1,19 - 1,33(m, 3 H), 1,36- 1,52(m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,11- 2,25(m, 1 H), 2,90 -3,09 (m, 1 H), 3,96 (d, 2 H), 4,02(d, 1 H), 4,18(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,27- 5,45(m, 2 H), 7,07(s, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 2 H), 8,35-8,45(m, 1 H), 8,45-8,52 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 10,58(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,34 min EM (IENpos): m/z = 562 (M+H) <sup>+</sup> .
45	 <p>N-(2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-isobutoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-7 y 1-ciclopropil-N-metilmetanamina	2b (54 %)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,18- 0,25(m, 1 H), 0,33(c, 1 H), 0,41- 0,49(m, 1 H), 0,50- 0,58(m, 1 H), 0,92 - 1,02(m, 1 H), 1,11(s, 3 H), 1,13(s, 3 H), 2,19 (dt, 1 H), 2,92 (s, 1 H) + 3,13 (s, 2 H), 3,20(d, 1 H), 3,34(d, 1 H), 3,96 (d, 2 H), 5,33-5,42(m, 2 H), 7,07(s, 1 H), 8,16 - 8,28 (m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,49(d, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,57(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,45 min EM (IENpos): m/z = 504 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
46	 <p>N-{6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-8 y 1-metilpiperazina	2b (75%)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,39- 0,51(m, 2 H), 0,57-0,70 (m, 2 H), 1,27- 1,43(m, 1 H), 2,21(s, 3 H), 2,29(t, 2 H), 2,34 - 2,39(m, 2 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 4,03(d, 2 H), 5,37(s, 2 H), 7,05(s, 1 H), 8,19- 8,23 (m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,01 min EM (IENpos): m/z = 517 (M+H) <sup>+</sup> .
47	 <p>N-{6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-8 y morfolina	2b (73 %)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,40 - 0,48 (m, 2 H), 0,66 (d, 2 H), 1,31- 1,40(m, 1 H), 3,43 - 3,50 (m, 2 H), 3,53-3,68 (m, 6 H), 4,03(d, 2 H), 5,39(s, 2 H), 7,05(s, 1 H), 8,19- 8,23 (m, 2 H), 8,38-8,44(m, 1 H), 8,45- 8,50 (m, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,25 min EM (IENpos): m/z = 504 (M+H) <sup>+</sup> .
48	 <p>N-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-8 y 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol	2b (78%)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,41 - 0,48 (m, 2 H), 0,62 - 0,69 (m, 2 H), 1,05(s, 6 H), 1,09(d, 1 H), 1,18 - 1,29 (m, 2 H), 1,29- 1,40(m, 1 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,99 (t, 1 H), 4,02(d, 3 H), 4,16(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,25- 5,45(m, 2 H), 7,04(s, 1 H), 8,17- 8,24(m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,75(s, 1 H), 10,70(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,27 min EM (IENpos): m/z = 560 (M+H) <sup>+</sup> .
49	 <p>N-{6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-(ciclopropilmetil(metil)amino)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-8 y 1-ciclopropil-N-metilmetanamina	2b (54 %)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,22 (c, 1 H), 0,33(d, 1 H), 0,41- 0,48(m, 3 H), 0,50-0,57(m, 1 H), 0,62 - 0,69 (m, 2 H), 0,97 (s. a., 1 H), 1,30- 1,41(m, 1 H), 2,92 (s, 1 H) + 3,13 (s 2 H) 3,20 (d, 1 H), 3,34(d, 1 H), 4,03(d, 2 H), 5,29 - 5,43(m, 2 H), 7,05(s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,70(s, 1 H).

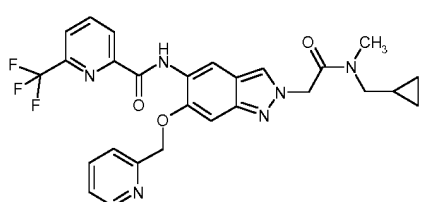
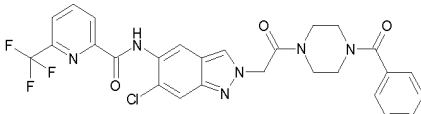
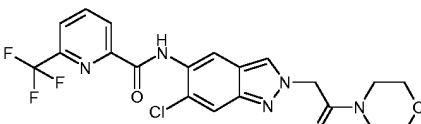
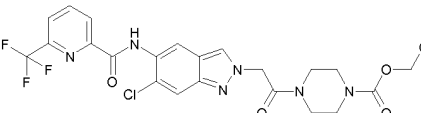
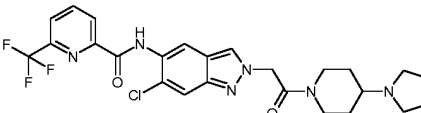
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.

Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
50	 <p>N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-9 y 1-metilpiperazina	2b (75%)	<p>H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,38 min EM (IENpos): m/z = 502 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,21(s, 3 H), 2,24 - 2,33 (m, 2 H), 2,37(s. a., 2 H), 3,47(s. a., 2 H), 3,55(s. a., 2 H), 5,36(s, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,30(s, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H) 8,19(dd, 1 H), 8,26(s, 1 H), 8,34-8,44(m, 1 H), 8,45- 8,52 (m, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,50(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,92 min EM (IENpos): m/z = 554 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
51	 <p>N-{2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-9 y morfolina	2b (23%)	<p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,40 - 3,52 (m, 2 H), 3,59 (d, 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 5,36(s, 2 H), 5,41(s, 2 H), 7,30(s, 1 H), 7,42(dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,86 (td, 1 H), 8,15- 8,23 (m, 1 H), 8,27(s, 1 H), 8,39 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,50(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,11 min EM (IENpos): m/z = 541 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
52	 <p>N-{2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-9 y 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol	2b (29 %)	<p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,05(s, 6 H), 1,17 - 1,34 (m, 3 H), 1,37- 1,52(m, 1 H), 1,76 (t, 2 H), 2,91 -3,08(m, 1 H), 4,04(d, 1 H), 4,17(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,28-5,45(m, 4 H), 7,29(s, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,86 (td, 1 H), 8,19(dd, 1 H), 8,26(s, 1 H), 8,40(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,58- 8,65 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,50(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,15 min EM (IENpos): m/z = 597 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

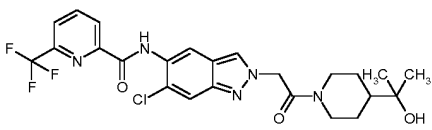
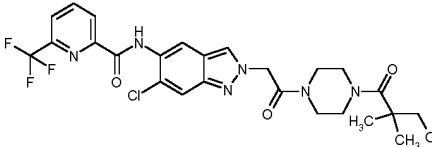
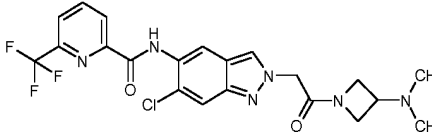
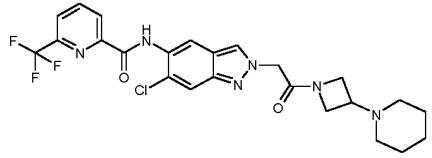


(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
53	 <p>N-[2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-9 y 1-ciclopropil-N-metilmetanamina	2b (44%)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,19- 0,26(m, 1 H), 0,30-0,37(m, 1 H), 0,40- 0,49(m, 1 H), 0,51- 0,60 (m, 1 H), 0,91 -1,02(m, 1 H), 2,93 (s, 1 H) + 3,14 (s, 2 H), 3,21(d, 1 H), 3,35(d, 1 H), 5,36(s, 2 H), 5,39(s, 2 H), 7,30(s, 1 H), 7,37- 7,45(m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,86 (td, 1 H), 8,19(dd, 1 H), 8,27(d, 1 H), 8,40(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,50(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,24 min EM (IENpos): m/z = 539 (M+H) <sup>+</sup> .
54	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-cloro-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y fenil(piperazin-1-il) metanona	2c (95 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,40- 3,82 (m, 8H), 5,54(s. a., 2H), 7,41- 7,52(m, 5H), 7,91(s, 1H), 8,23(dd, 1H), 8,37- 8,49(m, 3H), 8,64 (s, 1H), 10,5(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,22 min EM (IENpos): m/z = 571 (M+H) <sup>+</sup> .
55	 <p>N-{6-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y morfolina	2d (44%)	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,48(d, 2H), 3,53- 3,63 (m, 4H), 3,66 (d, 2H), 5,52(s, 2H), 7,92(s, 1H), 8,24(d, 1H), 8,38-8,44(m, 2H), 8,45- 8,49(m, 1H), 8,66(s, 1H), 10,5 (s. a., 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,16 min EM (IENpos): m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup> .
56	 <p>4-[[6-cloro-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxilato de etilo</p>	9-11 y piperazin-1-carboxilato de etilo	2d (41%)	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,21(t, 3H), 3,37- 3,63 (m, 9H), 4,08(c, 2H), 5,54(s, 2H), 7,92(s, 1H), 8,24(dd, 1H), 8,39-8,44(m, 2H), 8,45- 8,49(m, 1H), 8,66(s, 1H), 10,5(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,24 min EM (IENpos): m/z = 538 (M+H) <sup>+</sup> .
57	 <p>N-(6-cloro-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y 4-(pirrolidin-1-il)piperidina	2d (31 %) [c]	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,25- 1,37 (m, 1H), 1,39-1,53 (m, 1H), 1,68 (s. a., 4H), 1,78 - 1,95 (m, 2H), 2,19- 2,30(m, 1H), 2,87 (t, 1H), 3,19(t, 1H), 3,88 (d, 1H), 4,10(d, 1H), 5,49(d,

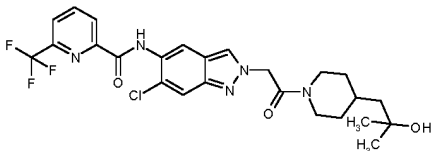
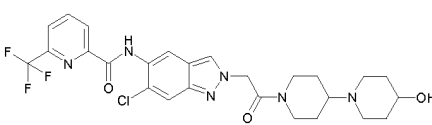
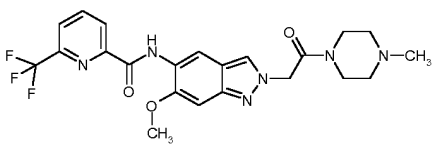
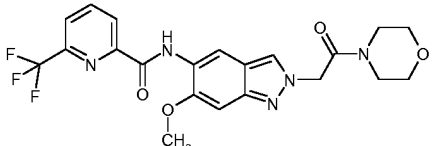
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.

Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
	(trifluorometil)piridin-2-carboxamida			2H), 7,91(s, 1H), 8,23(d, 1H), 8,38-8,44(m, 2H), 8,45- 8,49(m, 1H), 8,66(s, 1H), 10,5 (s. a., 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,00 min EM (IENpos): m/z = 535 (M+H) <sup>+</sup> .
58	 <p>N-(6-cloro-2-{2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol	2d (32 %) [d]	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , señales seleccionadas): δ = 1,05(s, 6H), 1,68 - 1,85 (m, 2H), 3,02(t, 1H), 4,02(d, 1H), 4,17(s, 1H), 4,42(d, 1H), 5,42- 5,55(m, 2H), 7,91(s, 1H), 8,23(d, 1H), 8,38-8,51(m, 3H), 8,65(s, 1H), 10,5(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,18 min EM (IENpos): m/z = 524 (M+H) <sup>+</sup> .
59	 <p>N-(6-cloro-2-{2-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona	2d (39 %) [e]	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,18(s, 6H), 3,39- 3,72 (m, 10H), 4,61 (t, 1H), 5,54(s, 2H), 7,92(s, 1H), 8,24(d, 1H), 8,38-8,44(m, 2H), 8,45- 8,50 (m, 1H), 8,66(s, 1H), 10,5(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,13 min EM (IENpos): m/z = 567 (M+H) <sup>+</sup> .
60	 <p>N-(6-cloro-2-{2-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y N,N-dimetilazetidin-3-amina	2e (31 %)	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2,08(s, 6H), 3,07-3,14(m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,02(dd, 1H), 4,19(t, 1H), 5,21(s, 2H), 7,92(s, 1H), 8,23(dd, 1H), 8,37- 8,49(m, 3H), 8,64 (s, 1H), 10,5(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,13 min EM (IENpos): m/z = 481 (M+H) <sup>+</sup> .
61	 <p>N-(6-cloro-2-{2-oxo-2-[3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y 1-(azetidin-3-il)piperidina	2e (53 %) [f]	(400MHz, CHLOROFORM-D): δ = 1,69 (s. a., 4H), 2,36(s. a., 4H), 3,19(s. a., 1H), 4,01-4,21(m, 4H), 4,99 -5,14(m, 2H), 7,29(s, 3H), 7,85(s, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 8,11-8,21(m, 2H), 8,53(d, 1H), 8,94(s, 1H), 10,69 - 10,78 (m, 1H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,28 min EM (IENpos): m/z = 521 (M+H) <sup>+</sup> .

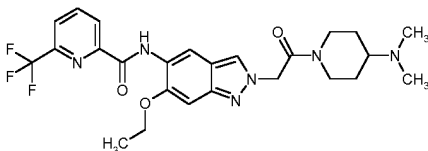
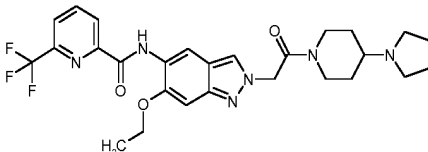
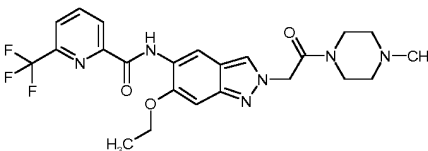
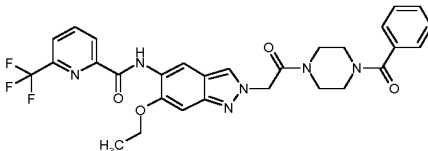
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.

Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
62	 <p>N-(6-cloro-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y 2-metil-1-(piperidin-4-il)propan-2-ol	2d (75%) [g]	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,88 - 1,36 (m, 10H, contiene singlete en 1,11 ppm), 1,64 - 1,90 (m, 3H), 2,59- 2,74 (m, superpuesto por señal de DMSO-d <sub>6</sub> ), 3,09(t, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,11(s, 1H), 4,23(d, 1H), 5,38- 5,55(m, 2H), 7,90(s, 1H), 8,23(dd, 1H), 8,37- 8,49(m, 3H), 8,63 (s, 1H), 10,5(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,23 min EM (IENpos): m/z = 538 (M+H) <sup>+</sup> .
63	 <p>N-{6-cloro-2-[2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-11 y 1,4'-bipiperidin-4-ol	2g (85 %) [h]	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,18- 1,53(m, 4H), 1,64 - 1,83 (m, 4H), 2,18(t, 2H), 2,53- 2,80 (m, 4H, superpuesto por señal de DMSO), 3,06(t, 1H), 3,36 - 3,46 (m, superpuesto por señal de agua), 3,97 (d, 1H), 4,32(d, 1H), 4,51(d, 1H), 5,40- 5,58(m, 2H), 7,90(s, 1H), 8,20 - 8,26 (m, 1H), 8,37- 8,49(m, 3H), 8,63 (s, 1H), 10,52 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,93 min EM (IENpos): m/z = 564 (M+H) <sup>+</sup> .
64	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida</p>	9-12 y 1-metilpiperazina	2f (57 %)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2,21(s, 3H), 2,30(t, 2H), 2,37(d, 2H), 3,47(d, 2H), 3,51 - 3,59 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,39(s, 2H), 7,11(s, 1H), 8,18- 8,26 (m, 2H), 8,37-8,43(m, 1H), 8,44-8,49(m, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,51(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,91 min EM (IENpos): m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup> .
65	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-12 y morfolina	2b (85 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,53-3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,40(s, 2 H), 7,12(s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,36-8,44(m, 1 H), 8,44 - 8,50 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,51(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,14 min EM (IENpos): m/z = 464 (M+H) <sup>+</sup> .

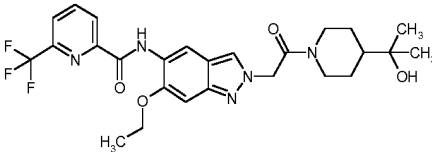
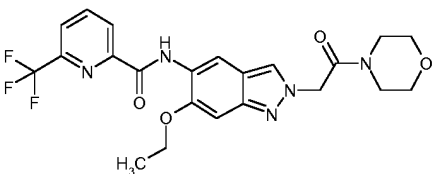
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.

Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
66	 <p>N-(2-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-etoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-13 y N,N-dimetilpiperidin-4-amina	2g (63 %)	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,17 - 1,29(m, 1H), 1,31-1,45(m, 1H), 1,49(t, 3H), 1,69 - 1,83 (m, 2H), 2,17(s, 6H), 2,28- 2,38(m, 1H), 2,66 (t, 1H), 3,08(t, 1H), 3,96 (d, 1H), 4,15- 4,31(m, 3H), 5,30-5,41 (m, 2H), 7,07(s, 1H), 8,18- 8,24 (m, 2H), 8,37- 8,47(m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,7(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,93 min EM (IENpos): m/z = 519 (M+H) <sup>+</sup> .
67	 <p>N-(6-etoxi-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-13 y 4-(pirrolidin-1-il)piperidina	2g (43 %) [i]	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,22- 1,35(m, 1H), 1,37-1,54(m, 4H), 1,67 (s. a., 4H), 1,84 (t, 2H), 2,19-2,26(m, 1H), 2,43 - 2,58 (superpuesto por señal de DMSO-d <sub>6</sub> ), 2,84 (t, 1H), 3,16(t, 1H), 3,87 (d, 1H), 4,09(d, 1H), 4,20(c, 2H), 5,30-5,42 (m, 2H), 7,07(s, 1H), 8,19- 8,24 (m, 2H), 8,37- 8,48(m, 2H), 8,70 - 8,73 (m, 1H), 10,7(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,96 min EM (IENpos): m/z = 545 (M+H) <sup>+</sup> .
68	 <p>N-{6-etoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-13 y 1-metilpiperazina	2g (51 %) [i]	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,49(t, 3H), 2,20(s, 3H), 2,26 - 2,41(m, 4H), 3,42 - 3,58 (m, 4H), 4,20(c, 2H), 5,37(s, 2H), 7,07(s, 1H), 8,18- 8,24 (m, 2H), 8,37-8,47(m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,7(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,92 min EM (IENpos): m/z = 491 (M+H) <sup>+</sup> .
69	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-etoxi-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-13 y fenil(piperazin-1-il) metanona	2g (71 %)	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,49(t, 3H), 3,33- 3,79 (m, 8H), 4,20(c, 2H), 5,41(s. a., 2H), 7,08(s, 1H), 7,41-7,50(m, 5H), 8,19- 8,24 (m, 2H), 8,37- 8,47(m, 2H), 8,72(s, 1H), 10,7(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,23 min EM (IENpos): m/z = 581 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.

Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
70	 <p>N-(6-etoxi-2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-13 y 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol	2g (79 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,97 - 1,29(m, 8H, contiene singlete a 1,03), 1,37-1,56(m, 4H), 1,74 (t, 2H), 2,42 - 2,63 (señal oculta por señal de DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,98 (t, 1H), 4,02(d, 1H), 4,14- 4,25 (m, 3H), 4,40(d, 1H), 5,27 - 5,43(m, 2H), 7,07(s, 1H), 8,17- 8,24(m, 2H), 8,36- 8,48(m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,7(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,19 min EM (IENpos): m/z = 534 (M+H) <sup>+</sup> .
71	 <p>N-{6-etoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	9-13 y morfolina	2g (89 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,49(t, 3H), 3,41- 3,70 (m, 8H), 4,20(c, 2H), 5,38(s, 2H), 7,07(s, 1H), 8,18- 8,26 (m, 2H), 8,36- 8,48(m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,73(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,16 min EM (IENpos): m/z = 478 (M+H) <sup>+</sup> .

\* Preparado según la instrucción indicada, entre paréntesis está indicado el rendimiento en %

[a]: La piperazina se empleó como clorhidrato. Adicionalmente a la piperzina se añadieron 1,6 equivalentes de trietilamina a la mezcla de reacción.

[b]: El producto se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1.

[c]: Gradiente para la HPLC preparativa: iso. Etanol / metanol / dietilamina 50:50:0,1; caudal: 35 ml/min

[d]: Gradiente para la HPLC preparativa: iso. hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1; caudal: 40 ml/min

[e]: Gradiente para la HPLC preparativa: iso. hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1; caudal: 31 ml/min

[f]: Se empleó N,N-dimetilformamida en lugar de dimetilsulfóxido

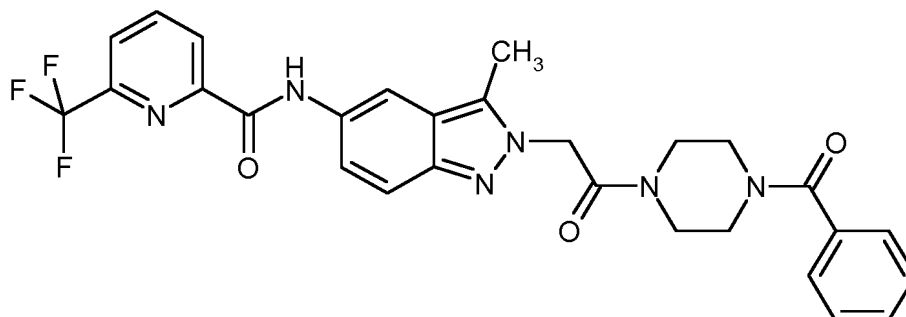
[g]: La HPLC se llevó a cabo según el procedimiento P1.

[h]: Se emplearon 1,5 equivalentes de piperazina .

[i]: El producto se agitó en N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

### Ejemplo 72

N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



- 5 De forma análoga al intermedio 8-1 se hicieron reaccionar 103 mg (0,27 mmol) de 2-(5-amino-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-15, producto en bruto) con 78 mg (0,41 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico. Después de 24 a 25 °C se mezcló con agua. El sólido se retiró mediante filtración, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 43 mg (29 % del valor teórico) del compuesto del

título.

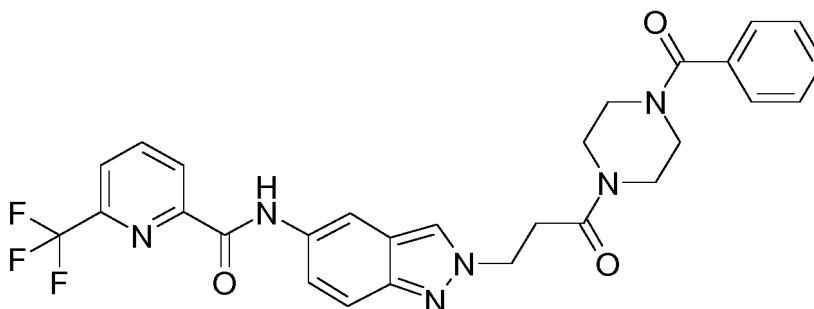
EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,12 min

EM (IENpos): m/z = 551 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,34 - 3,73 (m, 8H), 5,48(s. a., 2H), 7,42 - 7,58 (m, 7H), 8,14- 8,23 (m, 2H), 8,32- 8,43(m, 2H), 10,35 (s, 1H).

### Ejemplo 73

N-{2-[3-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



De forma análoga al intermedio 8-1 se agitaron 80 mg (0,21 mmol) de ácido 3-[5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]propanoico (intermedio 9-15) en 0,3 ml de *N,N*-dimetilformamida y 2,9 ml de tetrahidrofurano con 32 mg (0,21 mmol) de clorhidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y 81 mg (0,42 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida durante 30 minutos. Se añadieron 60 mg (0,32 mmol) de fenil(piperazin-1-il)metanona. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 25 °C y se añadió gota a gota a 50 ml de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se agitó en 2 ml de dimetilsulfóxido durante 30 min, se filtró y se lavó con 30 ml de agua. El sólido se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1. Se obtuvieron 5 mg (4 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,10 min

EM (IENpos): m/z = 551 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,10 (s. a., 2 H), 3,50 (s. a., 6 H), 4,65 (t, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,42 - 7,47(m, 3 H), 7,53 - 7,63 (m, 2 H), 8,17(dd, 1 H), 8,28(s, 1 H), 8,32- 8,42(m, 3 H), 10,35 (s, 1 H).

Los compuestos de ejemplo de las tablas 3-17 se sintetizaron en el marco de una síntesis de amida de forma análoga a las instrucciones de ensayo 1a - 1g o 2a - 2g o mediante un procedimiento indicado en la tabla y se analizaron mediante EM-CL analítica (procedimiento A4).

25

Tabla 3: Ejemplos 74-77

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etanona (intermedio 6-10) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
74	<p>N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	ácido 2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico	0,78
75	<p>N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	ácido 2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico	0,70

(continuación)

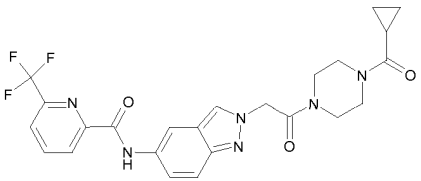
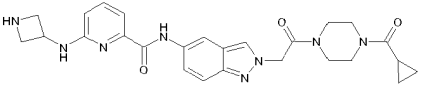
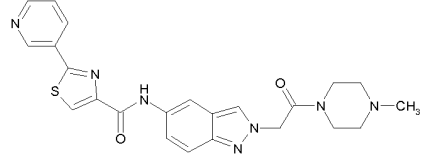
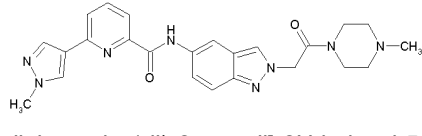
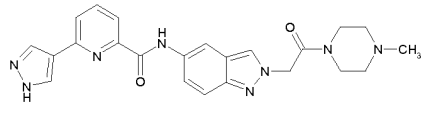
Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etanona (intermedio 6-10) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
76	 <p>N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico	0,94
77	 <p>6-(azetidín-3-ilamino)-N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	Partiendo de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il] etanona se hizo reaccionar con ácido 6-fluoropiridin-2-carboxílico. Se obtuvo N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-fluoropiridin-2-carboxamida, que se hizo reaccionar con 2 equivalentes de 3-aminoazetidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en NMP a 100 °C. El producto en bruto obtenido se hizo reaccionar entonces con ácido trifluoroacético en diclorometano. Después de la purificación por HPLC preparativa se obtuvieron 14 mg del compuesto de ejemplo.	0,54

Tabla 4: Ejemplos 78 - 83

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
78	 <p>N-(2-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	ácido 2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico	0,55
79	 <p>N-(2-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,60
80	 <p>N-(2-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,54

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona y el reactante indicado en la tabla.

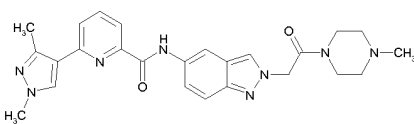
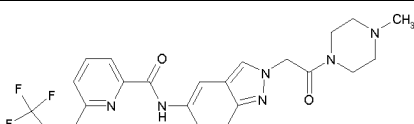
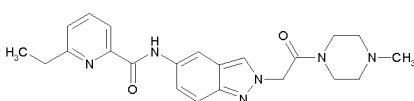
Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
81	 <p>6-(1,3-dimetil-1H-pirazol(-4-il)-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,64
82	 <p>N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico	0,66
83	 <p>6-etil-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-etilpiridin-2-carboxílico	0,66

Tabla 5: Ejemplos 84 - 85

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etanona (intermedio 6-13) y el reactante indicado en la tabla.

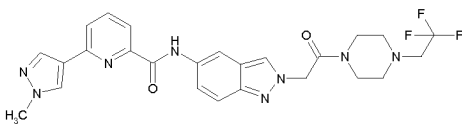
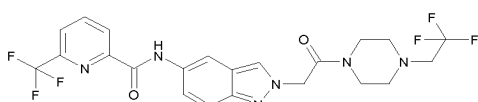
Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
84	 <p>6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,97
85	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1,10



Tabla 6: Ejemplo 86

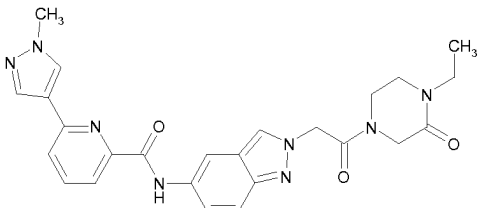
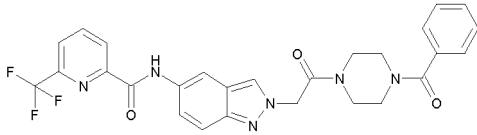
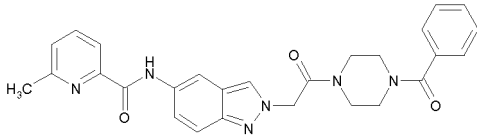
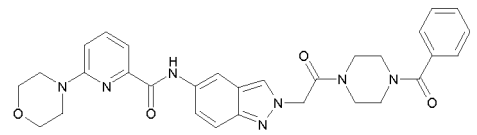
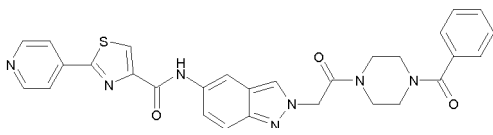
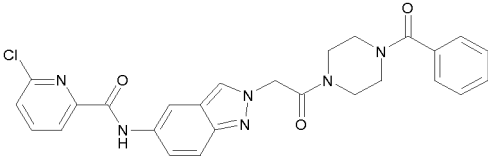
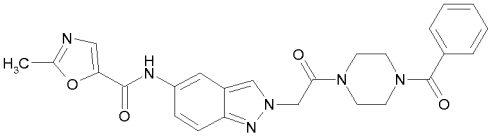
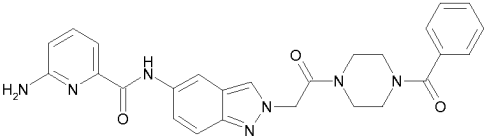
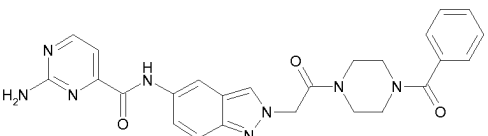
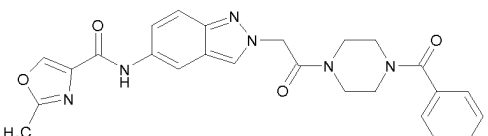
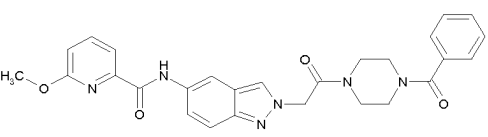
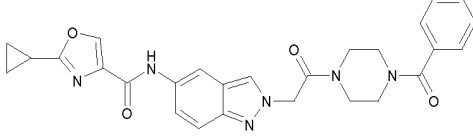
El compuesto de ejemplo se prepara a partir de 4-[(5-amino-2H-indazol-2-il)acetil]-1-etilpiperazin-2-ona y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
86	 <p>N-{2-[2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,79

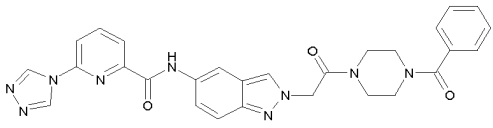
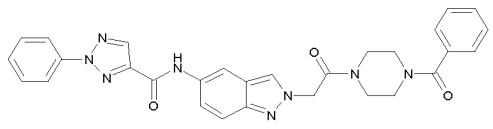
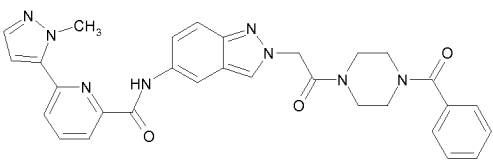
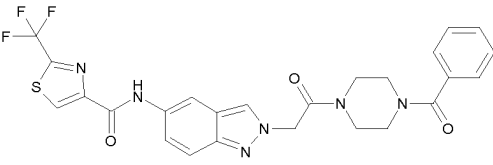
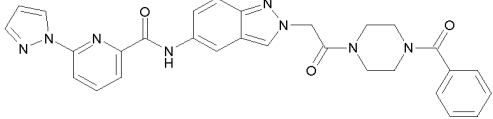
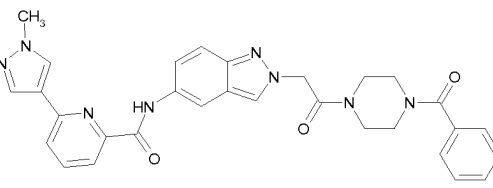
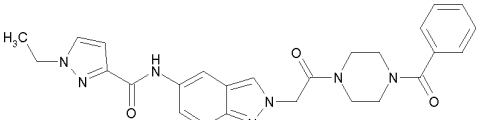
Tabla 7: Ejemplos 87 - 121

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-11) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
87	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	1,02
88	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico	0,93
89	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxílico	0,94
90	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	ácido 2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico	0,79

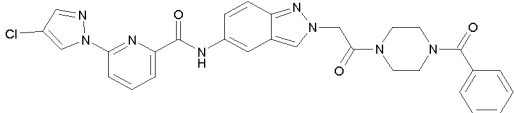
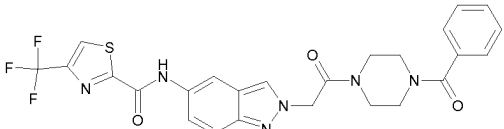
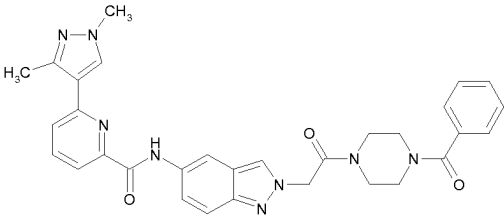
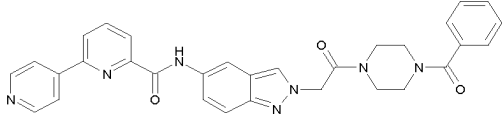
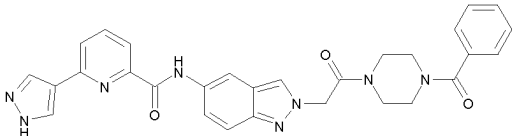
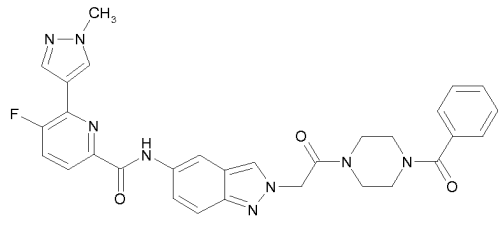
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-11) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
91	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-cloropiridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico	0,96
92	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida</p>	ácido 2-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico	0,77
93	 <p>6-amino-N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-aminopiridin-2-carboxílico	0,69
94	 <p>2-amino-N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-4-carboxamida</p>	ácido 2-aminopirimidin-4-carboxílico	0,71
95	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida</p>	ácido 2-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico	0,77
96	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-metoxipiridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-metoxipiridin-2-carboxílico	0,96
97	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-ciclopropil-</p>	ácido 2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico	0,89

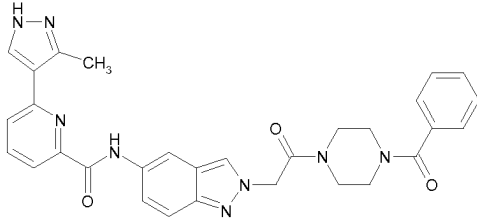
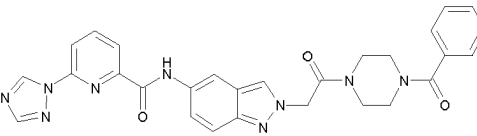
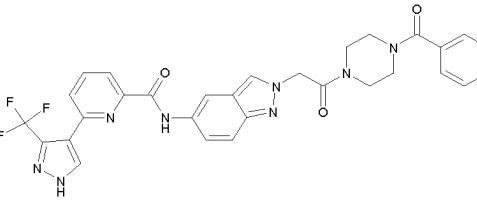
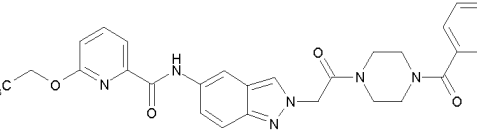
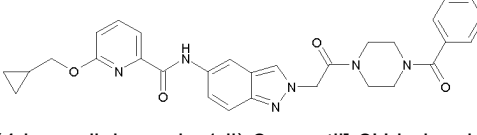
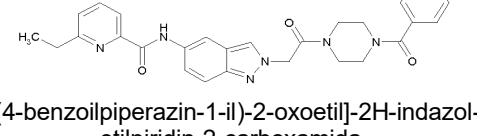
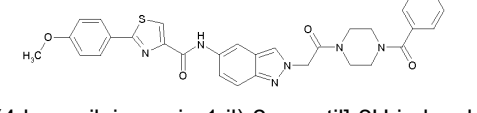
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-11) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
	1,3-oxazol-4-carboxamida		
98	 N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-carboxamida	ácido 6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,74
99	 N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	ácido 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico	1,04
100	 N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-carboxamida	ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-carboxílico	0,93
101	 N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida	ácido 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico	0,99
102	 N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida	ácido 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxílico	0,97
103	 N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida	ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,91
104	 N-{2-[2-(4-benzopiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-carboxamida	ácido 1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	0,81

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-11) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
	etil-1H-pirazol-3-carboxamida		
105	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxílico	1,11
106	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxamida</p>	ácido 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxílico	1,02
107	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,95
108	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2,4'-bipiridin-6-carboxamida</p>	ácido 2,4'-bipiridin-6-carboxílico	0,73
109	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,84
110	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,96

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-11) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
111	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico	0,88
112	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-carboxílico	0,85
113	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico	0,97
114	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-etoxipiridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-etoxipiridin-2-carboxílico	1,04
115	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carboxílico	1,11
116	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-etilpiridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-etilpiridin-2-carboxílico	1,03
117	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-carboxílico</p>	ácido 2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-carboxílico	1,12

(continuación)

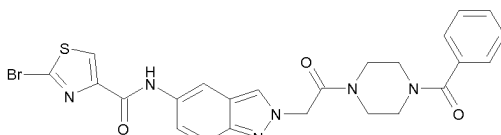
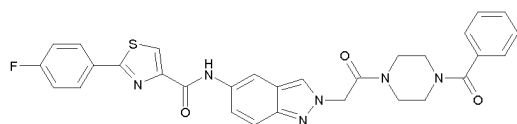
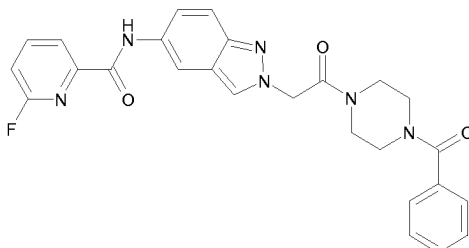
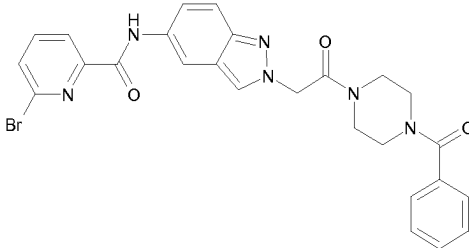
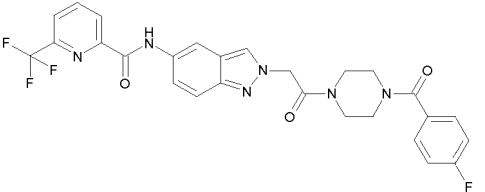
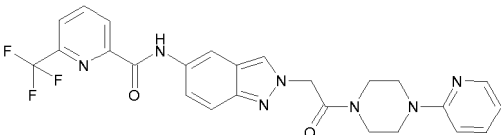
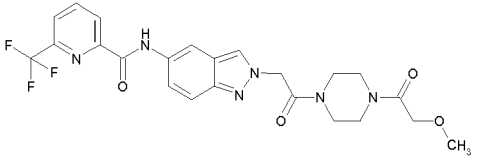
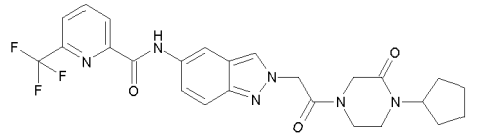
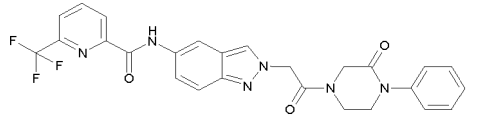
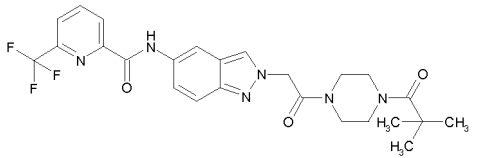
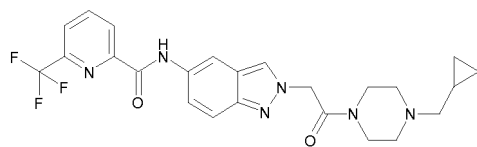
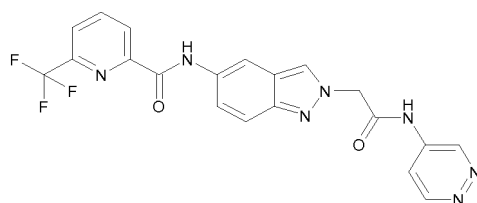
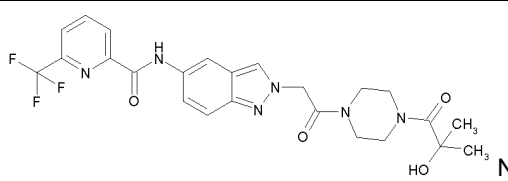
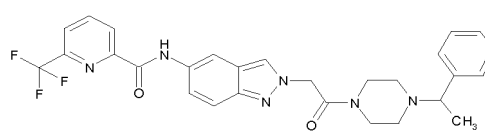
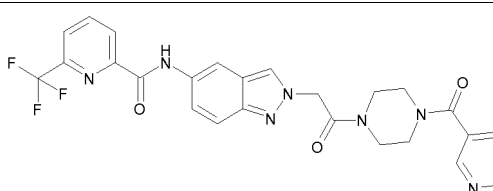
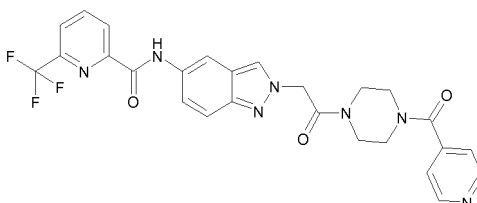
Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-11) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
	(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida		
118	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	ácido 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico	0,93
119	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	ácido 2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-carboxílico	1,13
120	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(fluorpiridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-fluorpiridin-2-carboxílico	0,89
121	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-bromopiridin-2-carboxamida</p>	ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico	0,98

Tabla 8: Ejemplos 122 - 200

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
122	 <p>N-(2-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metanona	1,05
123	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(piridin-2-il)piperazina	0,75
124	 <p>N-(2-{2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-metoxi-1-(piperazin-1-il)etanona	0,86
125	 <p>N-{2-[2-(4-ciclopentil-3-oxopiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-ciclopentilpiperazin-2-ona	1,03
126	 <p>N-{2-[2-oxo-2-(3-(oxo-4-fenilpiperazin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-fenilpiperazin-2-ona	1,01
127	 <p>N-(2-{2-[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2,2-dimetil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona	1,03

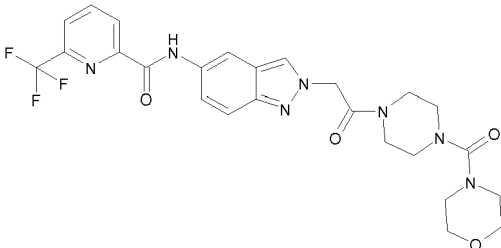
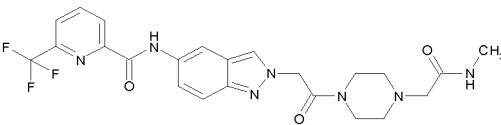
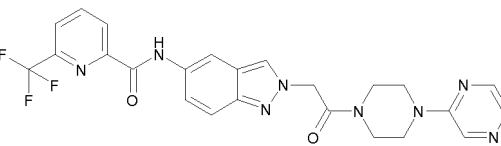
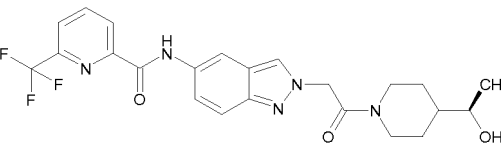
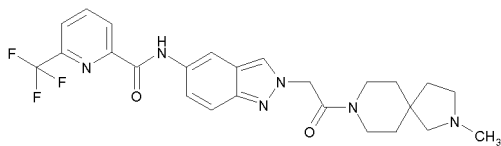
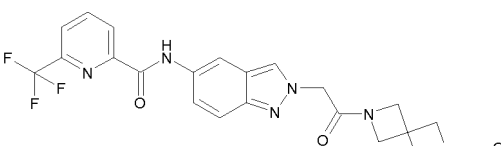
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
128	 <p>N-(2-{2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(ciclopropilmetil)-piperazina	0,70
129	 <p>N-(2-[2-oxo-2-(piridazin-4-ilamino)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	piridazin-4-amina	0,86
130	 <p>N-(2-{2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-hidroxi-2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona	0,89
131	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(1-feniletíl)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(1-feniletíl)piperazina	0,79
132	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(piridin-3-ilcarbonil)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	piperazin-1-il(piridin-3-il)metanona	0,86
133	 <p>N-(2-{2-[4-isonicotinoilpiperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	piperazin-1-il(piridin-4-il)metanona	0,83

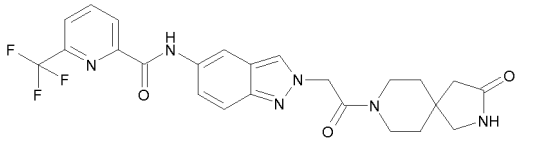
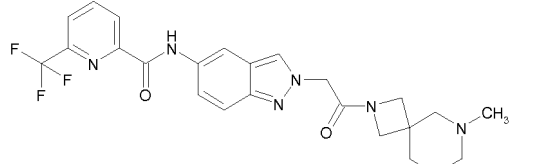
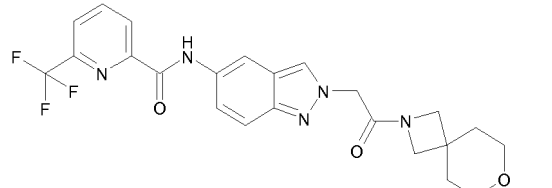
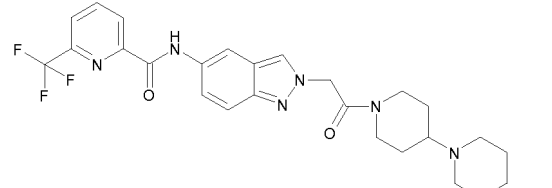
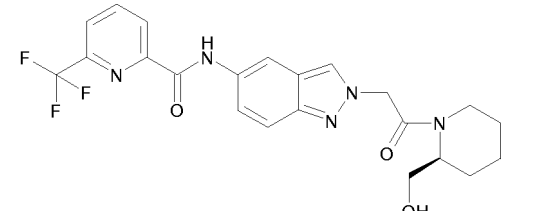
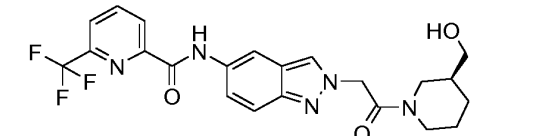


(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
134	 <p>N-(2-{2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	morfolin-4-il(piperazin-1-il)metanona	0,90
135	 <p>N-[2-(2-{4-[2-(metilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	N-metil-2-(piperazin-1-il)acetamida	0,69
136	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-(piperazin-1-il)pirazina	0,97
137	 <p>N-(2-{2-[4-(1-hidroxi-etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(1R)-1-(piperidin-4-il)etanol	0,92
138	 <p>N-[2-(2-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decano	0,69
139	 <p>N-[2-(2-(6-acetil-2,6-diazaespiro[3.3]hept-2-il)-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(2,6-diazaespiro[3.3]hept-2-il)etanol	0,84

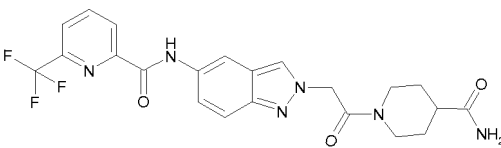
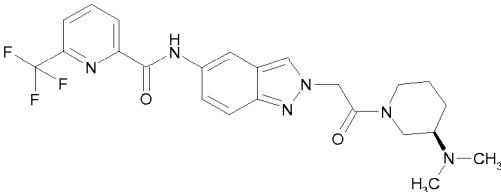
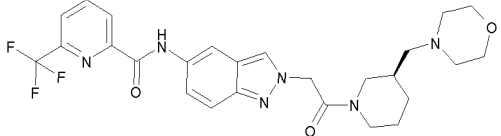
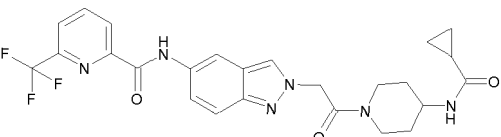
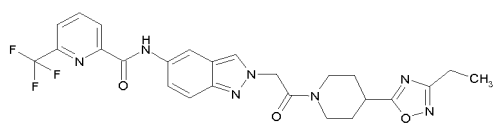
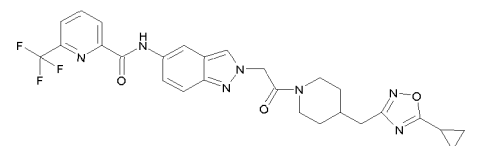
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre carboxamida	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
140	 <p>N-(2-[2-oxo-2-(3-(oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona	0,85
141	 <p>N-(2-[2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.5]non-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	6-metil-2,6-diazaespiro[3.5]nonano	0,67
142	 <p>N-(2-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonano	0,94
143	 <p>N-(2-[2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1,4'-bipiperidina	0,71
144	 <p>N-(2-[2-[2-(hidroximetil)piperidin1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(2S)-piperidin-2-ilmetanol	0,94
145	 <p>N-(2-[2-[3-(hidroximetil)piperidin1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(3 S)-piperidin-3-ilmetanol	0,91

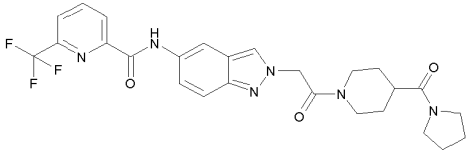
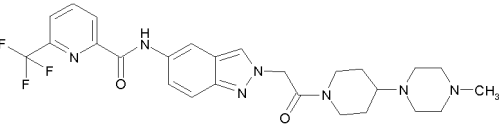
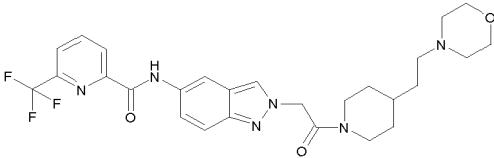
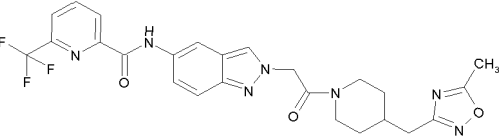
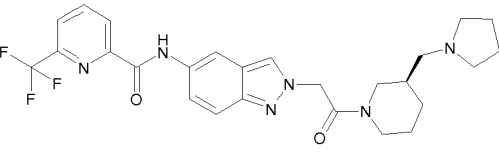
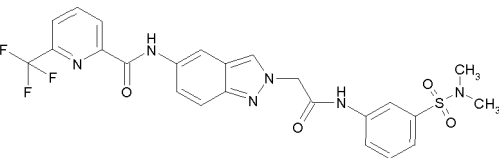
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
	indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida		
146	 <p>N-{2-[2-(4-carbamoylpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	piperidin-4-carboxamida	0,82
147	 <p>N-(2-[2-[3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(3R)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina	0,68
148	 <p>N-(2-[2-[3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-[(3S)-piperidin-3-ilmetil]morfolina	0,71
149	 <p>N-[2-(2-[4-((ciclopropilcarbonil)amino)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida	0,94
150	 <p>N-(2-[2-[4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina	1,08
151	 <p>N-[2-(2-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-1-il]-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidina	1,12

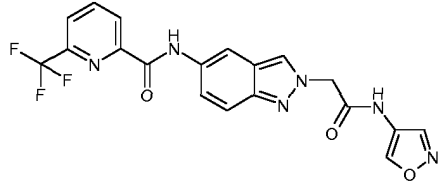
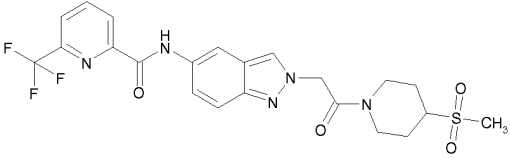
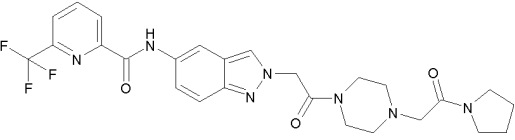
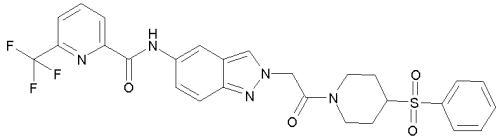
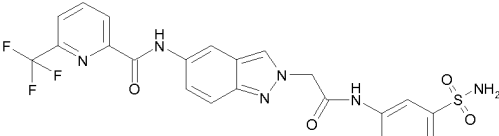
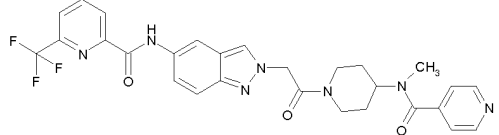
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
152	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	piperidin-4-il(pirrolidin-1-il)metanona	0,96
153	 <p>N-(2-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina	0,64
154	 <p>N-[2-(2-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-[2-(piperidin-4-il)etil]morfolina	0,71
155	 <p>N-[2-(2-[4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidina	1,03
156	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(3S)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidina	0,72
157	 <p>N-[2-(2-[[3-(dimetilsulfamoil)fenil]amino]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	3-amino-N,N-dimetilbenzolsulfonamida	1,11

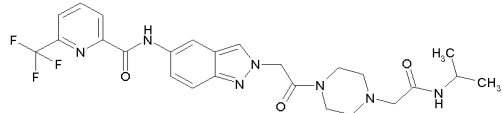
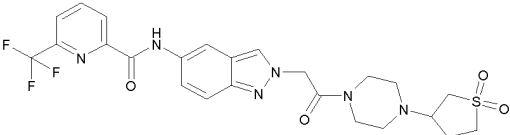
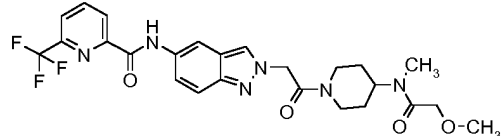
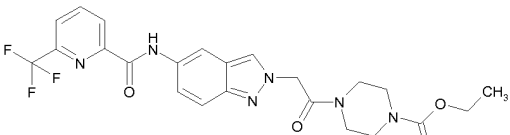
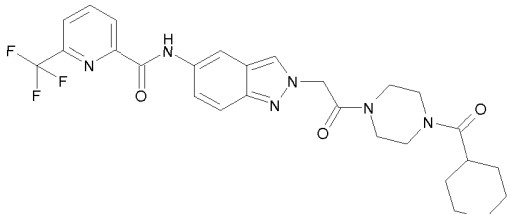
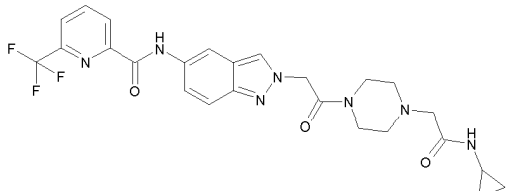
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
158	 <p>N-{2-[2-(1,2-oxazol-4-ilamino)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1,2-oxazol-4-amina	0,97
159	 <p>N-(2-[2-[4-(metilsulfonil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-(metilsulfonil)piperidina	0,89
160	 <p>N-[2-(2-oxo-2-[4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-il]etil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	0,71
161	 <p>N-(2-[2-oxo-2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-(fenilsulfonil)piperidina	1,08
162	 <p>N-(2-[2-oxo-2-[(3-sulfamoilfenil)amino]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	3-aminobenzosulfonamida	0,96
163	 <p>N-[2-(2-[4-[isonicotinoil(metil)amino]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	N-metil-N-(piperidin-4-il)isonicotinamida	0,85

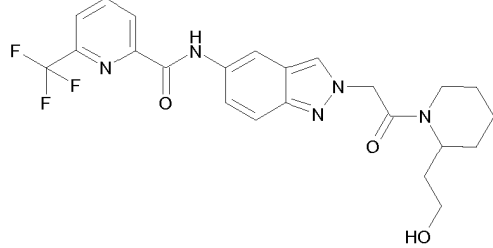
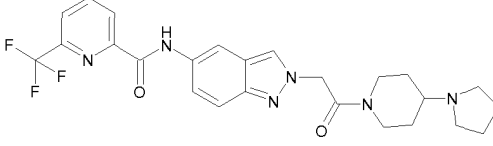
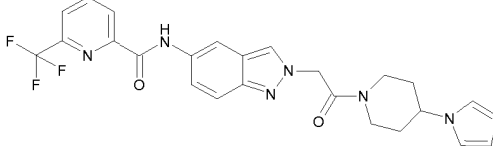
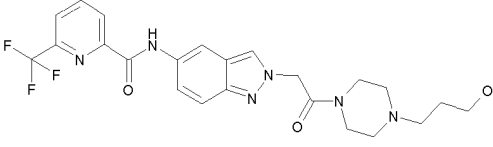
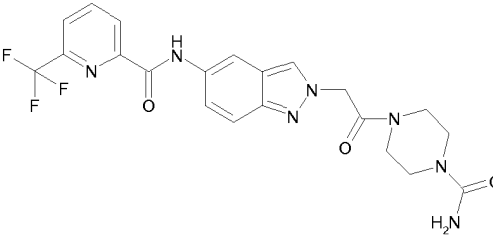
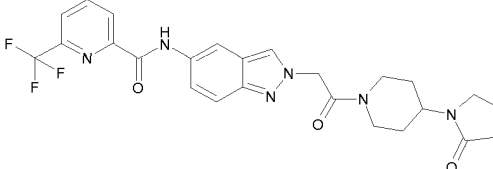
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
164	 <p>N-[2-(2-{4-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	N-isopropil-2-(piperazin-1-il)acetamida	0,74
165	 <p>N-(2-{2-[4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)piperazina	0,82
166	 <p>N-[2-(2-{4-[(metoxiacetil)(metil)amino]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-metoxi-N-metil-N-(piperidin-4-il)acetamida	0,90
167	 <p>4-[[5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxilato de etilo</p>	piperazin-1-carboxilato de etilo	1,01
168	 <p>N-(2-{2-[4-(ciclohexilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ciclohexil(piperazin-1-il)metanona	1,10
169	 <p>N-[2-(2-{4-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	N-ciclopropil-2-(piperazin-1-il)acetamida	0,72

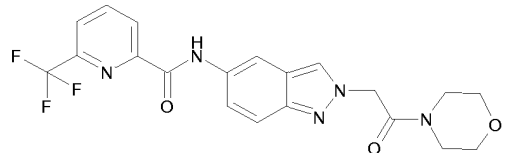
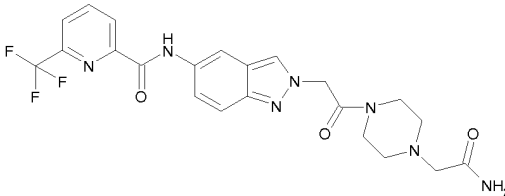
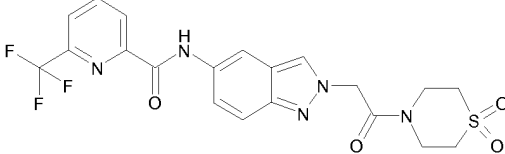
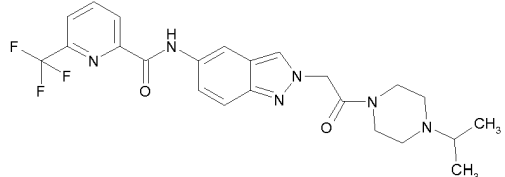
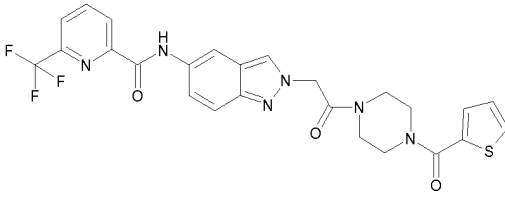
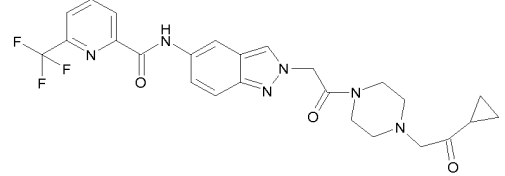
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
170	 <p>N-(2-{2-[2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-(piperidin-2-il)etanol	0,98
171	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-(pirrolidin-1-il)piperidina	0,69
172	 <p>N-(2-{2-[4-(1H-pirrol-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-(1H-pirrol-1-il)piperidina	1,13
173	 <p>N-(2-{2-[4-(3-hidroxiopropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	3-(piperazin-1-il)propan-1-ol	0,65
174	 <p>4-{{5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil}piperazin-1-carboxamida</p>	piperazin-1-carboxamida	0,81
175	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	0,92

(continuación)

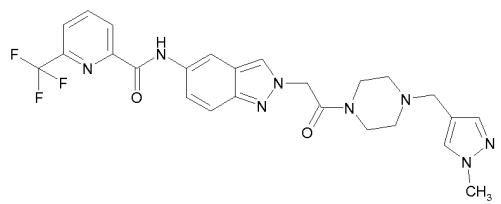
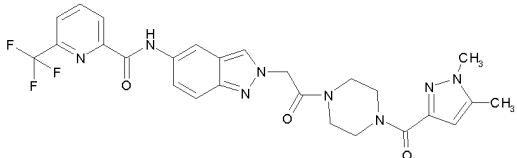
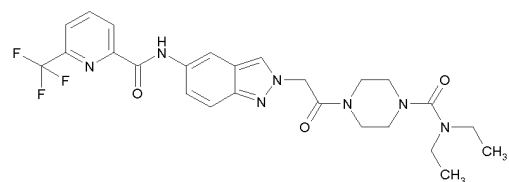
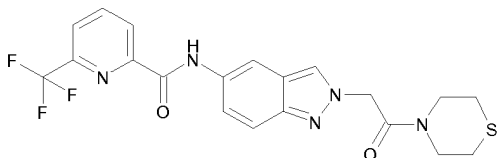
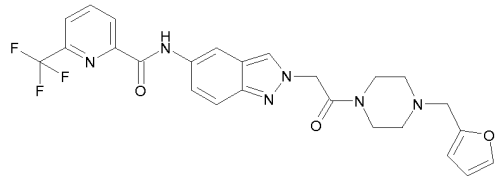
Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
176	 <p>N-{2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	morfolina	0,90
177	 <p>N-(2-[2-[4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-(piperazin-1-il)acetamida	0,67
178	 <p>N-[2-[2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1,1-dióxido de tiormorfolina	0,89
179	 <p>N-[2-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-isopropilpiperazina	0,69
180	 <p>N-(2-[2-oxo-2-[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	piperazin-1-il(2-tienil)metanona	1,01
181	 <p>N-(2-[2-[4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-</p>	1-ciclopropil-2-(piperazin-1-il)etanona	0,72
	N-(2-[2-[4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-		



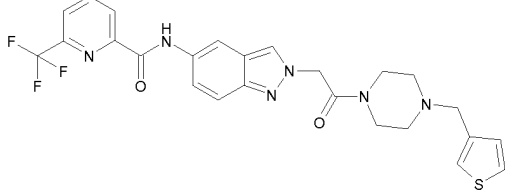
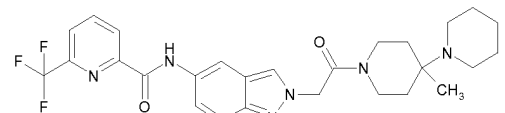
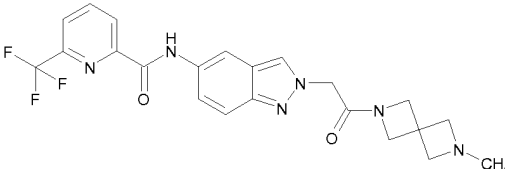
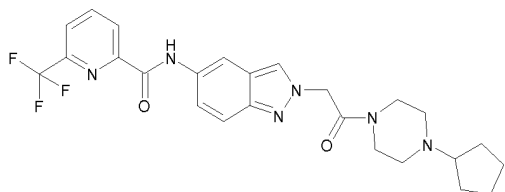
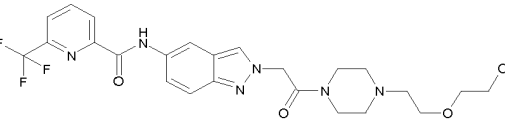
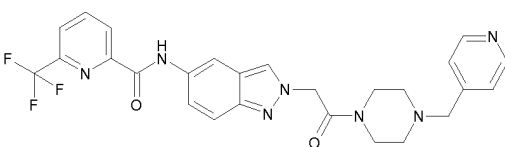
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
	carboxamida		
182	 <p>N-[2-(2-{4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]piperazina	0,68
183	 <p>N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona	0,95
184	 <p>N,N-dietil-4-{{5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il}acetil}piperazin-1-carboxamida</p>	N,N-dietilpiperazin-1-carboxamida	1,04
185	 <p>N-[2-[2-oxo-2-(tiomorfolin-4-il)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	tiomorfolina	1,01
186	 <p>N-(2-{2-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(2-furilmetil)piperazina	0,74

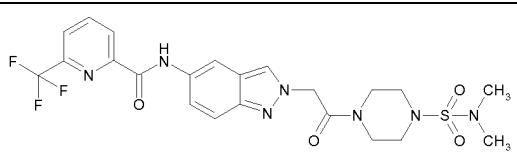
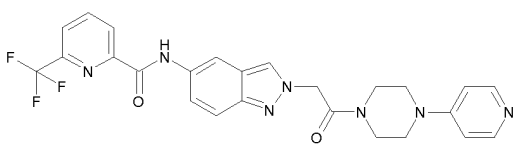
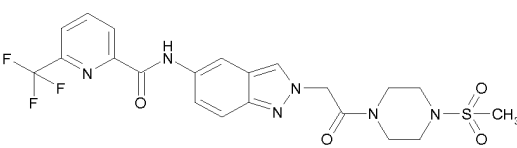
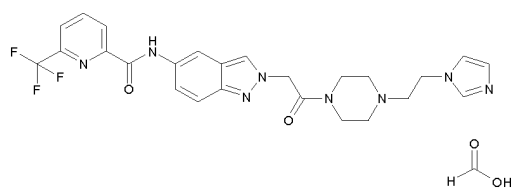
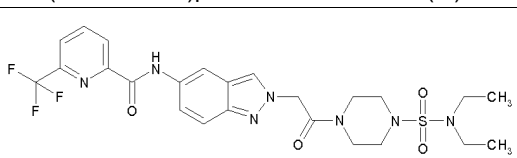
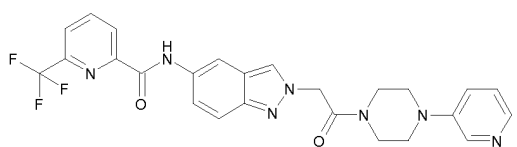
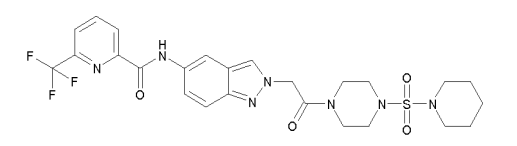
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
187	 <p>N-(2-[2-oxo-2-[4-(3-tienilmetil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(3-tienilmetil)piperazina	0,76
188	 <p>N-{2-[2-(4'-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4'-metil-1,4'-bipiperidina	0,72
189	 <p>N-{2-[2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]hept-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano	0,65
190	 <p>N-(2-[2-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-ciclopentilpiperazina	0,72
191	 <p>N-[2-(2-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2 - [2-(piperazin-1-il)etoxi, etanol	0,66
192	 <p>N-(2-[2-oxo-2-[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(piridin-4-ilmetil)piperazina	0,70

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
193	 <p>N-(2-{2-[4-(dimetilsulfamoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida	1,01
194	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(piridin-4-il)piperazina	0,70
195	 <p>N-(2-{2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(metilsulfonyl)piperazina	0,92
196	 <p>ácido fórmico-N-[2-(2-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il]-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida(1:1)</p>	1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazina	0,64
197	 <p>N-(2-{2-[4-(diethylsulfamoil)piperazinil]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	N,N-diethylpiperazin-1-sulfonamida	1,11
198	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(piridin-3-il)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(piridin-3-il)piperazina	0,72
199	 <p>N-(2-{2-oxo-2-[4-(piperidin-1-ilsulfonyl)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-(piperidin-1-ilsulfonyl)piperazina	1,14

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-14) y el reactante indicado en la tabla.

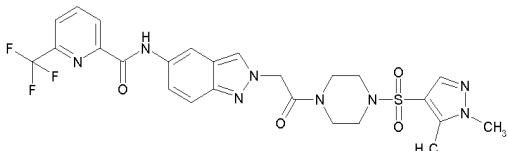
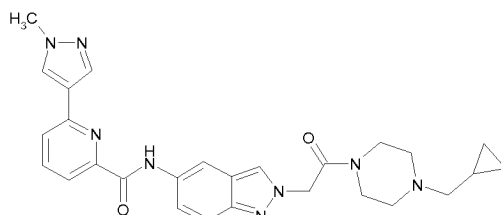
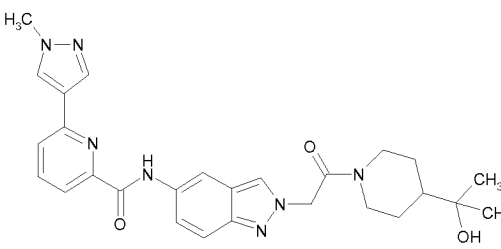
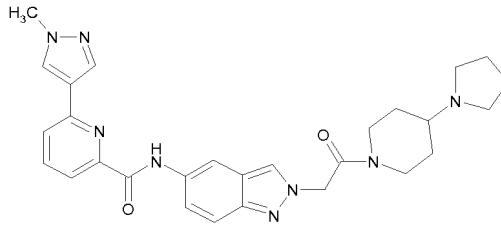
Ejemplo	Estructura y Nombre	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
200	 <p>N-[2-(2-{4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperazina	1,00

Tabla 9: Ejemplos 201 - 205

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-10) y el reactante indicado en la tabla.

Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
201	 <p>N-(2-{2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	1-(ciclopropilmetil)-piperazina	0,64
202	 <p>N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	2-(piperidin-4-il)propan-2-ol	0,85
203	 <p>6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	4-(pirrolidin-1-il)piperidina	0,63

(continuación)

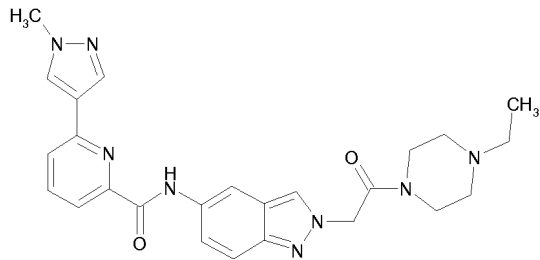
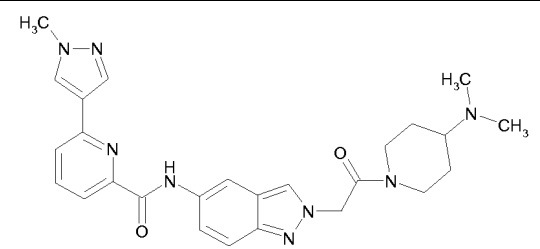
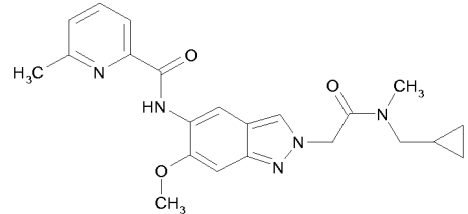
Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [5-({[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-10) y el reactante indicado en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
204	 <p>N-(2-[2-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	1-etilpiperazina	0,61
205	 <p>N-(2-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	N,N-dimetilpiperidin-4-amina	0,61

Tabla 10: Ejemplos 206 - 208

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los intermedios indicados en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactantes y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
206	 <p>N-(2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	<p>El compuesto del ejemplo se preparó a partir de 2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-metilacetamida y ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,17- 0,57(m, 4H), 0,91 - 1,11(m, 1H), 2,61 (s), 2,91 (s), 3,12(s), 3,19 (d), 3. (s, 3H), 5,33- 5,40(m, 2H), 7,09(s, 1H), 7,55(dd, 1H), 7,93 -8,02 (m, 2H), 8,18- 8,24 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).</p>	1,07

(continuación)

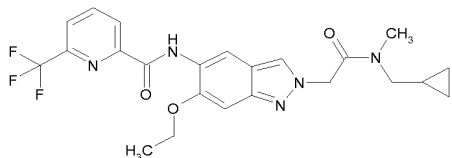
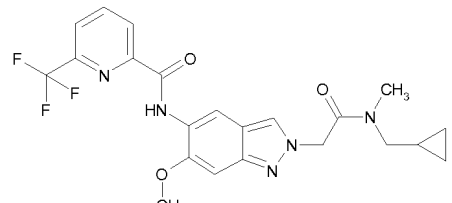
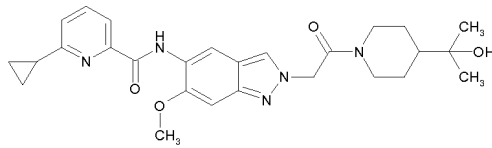
Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los intermedios indicados en la tabla.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactantes y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
207	 <p>N-(2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-etoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	<p>El compuesto de ejemplo se preparó partiendo de 105 mg (0,26 mmol) de ácido [6-etoxi-5-({6-(trifluorometil)piridin-2-il}carbonil)amino]-2H-indazol-2-il]acético y 33 mg (1,5 equivalentes) de 1-ciclopropil-N-metilmetanamina. Se obtuvieron 87 mg del compuesto de ejemplo.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,17- 0,57(m, 4H), 0,88 -1,12(m, 1H), 1,49(t, 3H), 2,91 (s, 1H), 3,09- 3,24(m, 3H), 3,34(s. a., 1H), 4,20(c, 2H), 5,32-5,40(m, 2H), 7,08(s, 1H), 8,17- 8,26(m, 2H), 8,36- 8,48(m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,7(s, 1H).</p>	1,24
208	 <p>N-[2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	<p>El compuesto del ejemplo se preparó a partir de 2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-metilacetamida y ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico. RMN 1H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,16-0,59(m, 4H), 0,88 -1,14(m, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,10- 3,23(m, 3H), 3,98(s, 3H), 5,33- 5,42(m, 2H), 7,11(s, 1H), 8,17-8,28(m, 2H), 8,35-8,49(m, 2H), 8,70(s, 1H), 10,50(s, 1H).</p>	1,16

Tabla 11: Ejemplos 209 - 210

Los compuestos de ejemplo (Ej.) se prepararon a partir de 2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]etanona (intermedio 6-5).			
Ej.	Nombre y Estructura	Reactantes y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
209	 <p>6-ciclopropil-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	<p>Preparado a partir de 100 mg de 2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]etanona y ácido 6-ciclopropilpiridin-2-carboxílico.</p> <p>RMN de 1H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,99 - 1,14(m, 11H), 1,14- 1,28(m, 1H), 1,38-1,49(m, 1H), 1,74 (t, 2H), 2,21- 2,30(m, 1H), 2,98 (t, 1H), 3,97 -4,08(m, 4H), 4,15(s, 1H), 4,41(d, 1H), 5,26- 5,43(m, 2H), 7,08(s, 1H), 7,58- 7,64 (m, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 2H), 8,17- 8,23(m, 1H), 8,65(s, 1H), 10,80(s, 1H).</p>	1,08

(continuación)

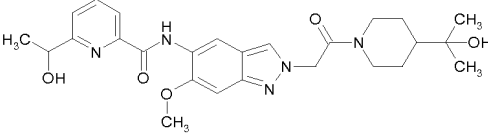
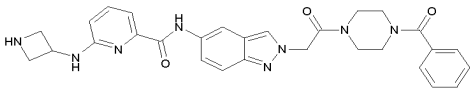
Los compuestos de ejemplo (Ej.) se prepararon a partir de 2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]etanona (intermedio 6-5).			
Ej.	Nombre y Estructura	Reactantes y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
210	 <p>6-(1-hidroxiethyl)-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	<p>Preparado a partir de 150 mg de 2-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]etanona y 133 mg de 6-(1-hidroxiethyl)piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-1)</p> <p>RMN de 1H (400MHz, DMSO-d6): <math>\delta</math> = 0,99 - 1,13(m, 7H), 1,15- 1,29(m, 1H), 1,34-1,48(m, 1H), 1,51(d, 3H), 1,74 (t, 2H), 2,99 (t, 1H), 3,95 -4,07(m, 4H), 4,16(s, 1H), 4,41(d, 1H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 5,28-5,43(m, 2H), 5,58(d, 1H), 7,08(s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,01- 8,10(m, 2H), 8,20(s, 1H), 8,67(s, 1H), 10,78(s, 1H).</p>	0,82

Tabla 12: Ejemplos 211 - 213

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-11).			
Ej.	Nombre y Estructura	Preparación y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
211	 <p>6-(azetidín-3-ilamino)-N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	<p>96 mg de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona y 202 mg de ácido 6-[[1-(<i>terc</i>-butoxicarbonil)azetidín-3-il]amino]piridin-2-carboxílico (intermedio19-12) se hicieron reaccionar con EDC, HOBT y trietilamina. Después del tratamiento acuoso se obtuvieron 252 mg de 3-[[6-({2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il} carbamoil)piridin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo como producto en bruto, que se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano. Después de la purificación por HPLC según el procedimiento P2 se obtuvieron 19 mg del compuesto del título.</p>	0,60

(continuación)

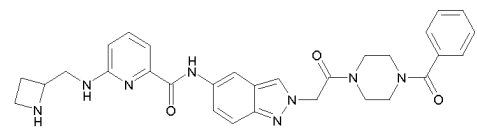
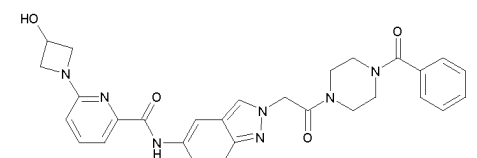
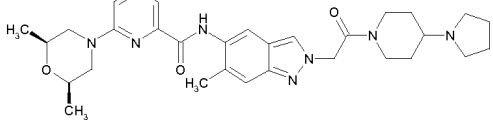
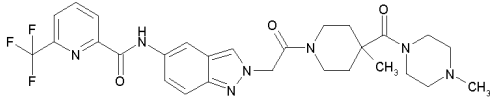
Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-11).			
Ej.	Nombre y Estructura	Preparación y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
212	 <p>6-[(azetidin-2-ilmetil)amino]-N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	<p>100 mg de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona y 265 mg de 6-[[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)azetidin-2-il]metil]piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-13) se hicieron reaccionar con EDC, HOBT y trietilamina. Después del tratamiento acuoso y HPLC se obtuvieron 93 mg de 2-[[6-({2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamoyl)piridin-2-il]amino}metil]azetidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo, que se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano. Después de la purificación por HPLC se obtuvieron 50 mg del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales seleccionadas): δ = 2,20- 2,42(m, 2H), 4,37- 4,49(m, 1H), 5,48(s. a., 2H), 6,77 (d, 1H), 7,24(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,39- 7,53(m, 6H), 7,53- 7,65 (m, 2H), 8,28(d, 2H), 10,17(s. a., 1H).</p>	0,61
213	 <p>N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-2-carboxamida</p>	<p>85 mg de N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-cloropiridin-2-carboxamida (ejemplo 91) se hicieron reaccionar con 3 equivalentes de clorhidrato de acetidin-3-ol (1:1) y 115 μl de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en 2 ml de NMP a 100 °C. Después de la purificación por HPLC se obtuvieron 2 mg del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales seleccionadas): δ = 3,82 (dd, 2H), 4,30(t, 2H), 4,58- 4,66 (m, 1H), 5,49(s. a., 2H), 5,70 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,38(d, 1H), 7,42- 7,52(m), 7,56- 7,61 (m, 1H), 7,71 (t, 1H), 8,27(s, 1H), 8,31(s, 1H), 10,11(s, 1H).</p>	0,81



Tabla 13: Ejemplos 214 - 216

Ej.	Nombre y Estructura	Preparación y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
214	 <p data-bbox="256 600 839 680">6-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	<p data-bbox="871 439 1302 629">75 mg de ácido 6-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]piridin-2-carboxílico (intermedio 19-14) se hicieron reaccionar con 118 mg de 2-(5-amino-6-metil-2H-indazol-2-il)-1-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etanol (intermedio 6-2).</p> <p data-bbox="871 658 1302 898">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,18(d, 6H), 1,21- 1,48(m, 2H), 1,67 (s. a., 4H), 1,84 (t, 2H), 2,20- 2,28(m, 1H), 2,28- 2,39(m, 1H), 2,84 (t, 1H), 3,17 (t), 3,61 - 3,71 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 4,10(d, 1H), 4,29(d, 2H), 5,34- 5,46(m, 2H), 7,14(d, 1H), 7,41- 7,50(m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 8,22(s, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,18(s, 1H).</p>	0,78
215	 <p data-bbox="268 1037 831 1120">N-[2-(2-{4-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	<p data-bbox="871 920 1302 1765">400 mg de ácido [5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético se hicieron reaccionar con 296 mg de clorhidrato de etil-4-metilpiperidin-4-carboxilato (1:1) en presencia de EDC, HOBt y trietilamina. Se obtuvieron 544 mg de 4-metil-1-{{[5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil} piperidin-4-carboxilato de etilo como producto en bruto. Se mezcló con etanol y THF y 348 mg de hidróxido de litio monohidrato en agua, se agitó durante una noche y se acidificó con solución de ácido cítrico. Después de la extracción con acetato de etilo y la purificación por HPLC se obtuvieron 89 mg de ácido 4-metil-1-{{[5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil}piperidin-4-carboxílico. 49 mg del mismo se hicieron reaccionar con 15 mg de 1-metilpiperazina en presencia de EDC, HOBt y trietilamina en THF. Después de la purificación por HPLC se obtuvieron 29 mg de N-[2-(2-{4-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.</p> <p data-bbox="871 1771 1302 1951"><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales seleccionadas): δ = 1,25(s, 3H), 1,36-1,57(m, 2H), 1,98 -2,22(m, 5H), 2,27(s. a., 4H), 3,13 (t), 3,54(s), 3,60 - 3,80 (m, 2H), 5,35- 5,50(m, 2H), 7,51- 7,63 (m, 2H), 8,17(dd, 1H), 8,26- 8,42(m, 4H), 10,37(s, 1H).</p>	0,71

(continuación)

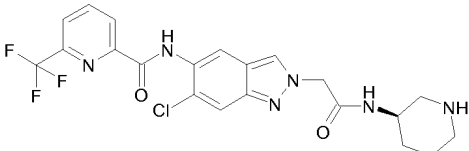
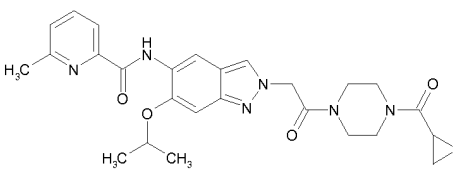
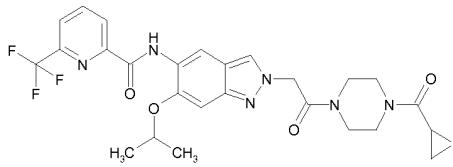
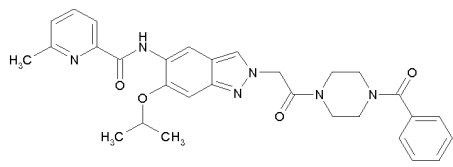
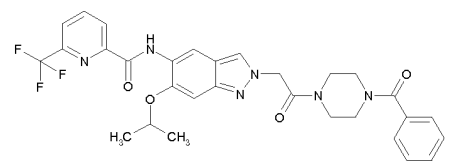
Ej.	Nombre y Estructura	Preparación y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
216	 <p>N-(6-cloro-2-{2-oxo-2-[(3R)-piperidin-3-ilamino]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	<p>100 mg de ácido ([6-cloro-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-11) se hicieron reaccionar con 65 mg de (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo en presencia de EDC, HOBT y trietilamina en THF. Después de la adición de agua y extracción con acetato de etilo, después de la concentración se obtuvieron 148 mg de (3R)-3-({[6-cloro-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acetil}amino)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo como producto en bruto. Después de la adición de diclorometano y ácido trifluoroacético se agitó durante una noche, se concentró y se purificó por HPLC. Se obtuvieron 105 mg de N-(6-cloro-2-{2-oxo-2-[(3R)-piperidin-3-ilamino]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.</p>	0,79
		<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales seleccionadas): δ = 1,39- 1,64 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 2,56- 2,67 (m, 1H), 2,68 - 2,80 (m, 1H), 2,98 -3,21(m, superpuestas), 3,10- 3,21(m, 2H), 5,07-5,22(m, 2H), 7,92(s, 1H), 8,18-8,27(m, 1H), 8,36- 8,53(m, 4H), 8,64 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).</p>	

Tabla 14: Ejemplos 217 - 222

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [6-isopropoxi-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-16) o ácido (6-isopropoxi-5-({[6-metilpiridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-17) y el reactante indicado en la tabla según la instrucción general 2a.				
Ej.	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	rendimiento [%]	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
217	 <p>N-(2-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	ciclopropil(piperazin-1-il)metanona	91	<p>(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,67 - 0,82 (m, 4H), 1,45(d, 6H), 1,92 - 2,09 (m, 1H), 2,62(s, 3H), 3,38-3,86 (m, 8H), 4,76 - 4,90 (m, 1H), 5,42(s, 2H), 7,13(s, 1H), 7,53 -7,60 (m, 1H), 7,93 -8,02 (m, 2H), 8,21(s, 1H), 8,72(s, 1H), 10,99 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,14 min EM (IENpos): m/z = 505 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [6-isopropoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-16) o ácido (6-isopropoxi-5-((6-metilpiridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-17) y el reactante indicado en la tabla según la instrucción general 2a.

Ej.	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	rendimiento [%]	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
218	 <p>N-(2-[2-(4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ciclopropil(piperazin-1-il)metanona	75	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,67 - 0,82 (m, 4H), 1,41(d, 6H), 1,92 - 2,08 (m, 1H), 3,38 - 3,88 (m, 8H), 4,79 - 4,93 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 8,18-8,27(m, 2H), 8,36- 8,51(m, 2H), 8,75(s, 1H), 10,75(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,20 min EM (IENpos): m/z = 559 (M+H) <sup>+</sup> .
219	 <p>N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	fenil(piperazin-1-il)metanona	82	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,45(d, 6H), 2,62(s, 3H), 3,37-3,86 (m, 8H), 4,76 - 4,92 (m, 1H), 5,41(s, 2H), 7,13(s, 1H), 7,39- 7,51(m, 5H), 7,53 - 7,61 (m, 1H), 7,92 - 8,04 (m, 2H), 8,20(s, 1H), 8,72(s, 1H), 10,98 (s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,21 min EM (IENpos): m/z = 541 (M+H) <sup>+</sup> .
220	 <p>N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	fenil(piperazin-1-il)metanona	98	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,41 (d, 6H), 3,38 - 3,93 (m, 8H), 4,79 - 4,93 (m, 1H), 5,42(s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,40- 7,53(m, 5H), 8,17- 8,26(m, 2H), 8,35- 8,51(m, 2H), 8,75(s, 1H), 10,74(s, 1H).
				EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,26 min EM (IENpos): m/z = 595 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de ácido [6-isopropoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-16) o ácido (6-isopropoxi-5-((6-metilpiridin-2-il)carbonil)amino)-2H-indazol-2-il]acético (intermedio 9-17) y el reactante indicado en la tabla según la instrucción general 2a.

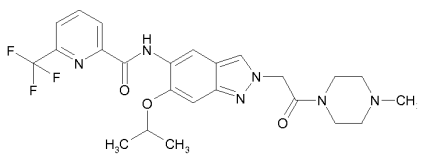
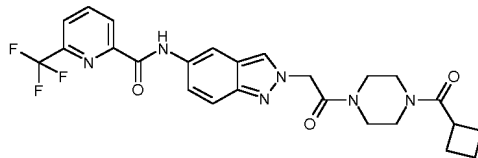
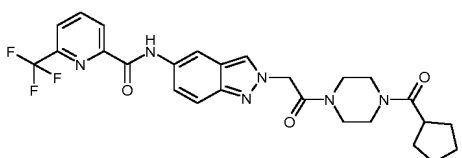
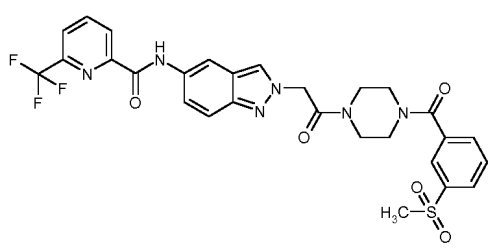
Ej.	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	rendimiento [%]	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
222	 <p>N-{6-isopropoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	1-metilpiperazina	63	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,45(d, 6H), 2,18- 2,70 (m, 4H), 2,62(s, 3H), 3,34- 3,87 (m, 4H), 4,77 - 4,89 (m, 1H), 5,39(s, 2H), 7,12(s, 1H), 7,53- 7,58(m, 1H), 7,93 -8,02 (m, 2H), 8,20(s, 1H), 8,72(s, 1H), 10,98 (s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,95 min EM (IENpos): m/z = 451 (M+H) <sup>+</sup> .

Tabla 15: Ejemplos 223 - 226

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de N-{2-[2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermedio 22-1) y el reactante indicado en la tabla de forma análoga a los anteriores ejemplos mediante una síntesis de amida.

Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
223	 <p>N-(2-[2-[4-(ciclobutilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ácido ciclobutanocarboxílico	1,0
224	 <p>N-(2-[2-[4-(ciclopentilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ácido ciclopentanocarboxílico	1,06
225	 <p>N-[2-(2-[4-[3-(metilsulfonyl)benzoil]piperazin-1-il]-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 3-(metilsulfonyl)benzoico	0,95

(continuación)

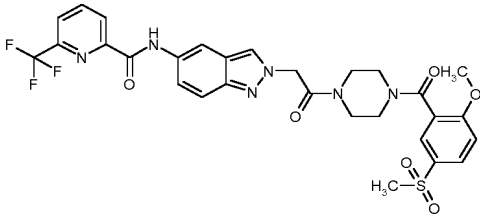
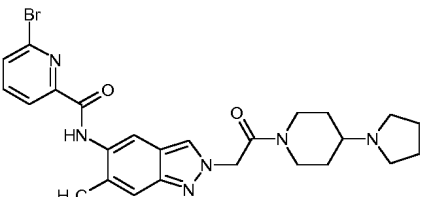
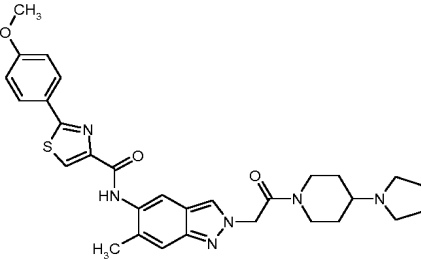
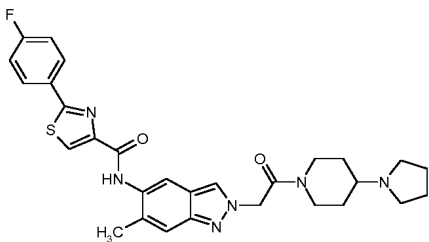
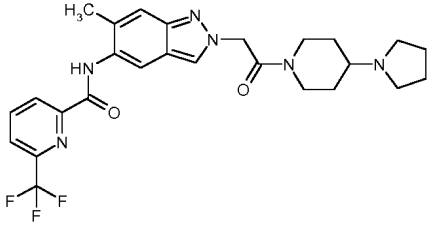
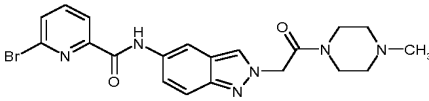
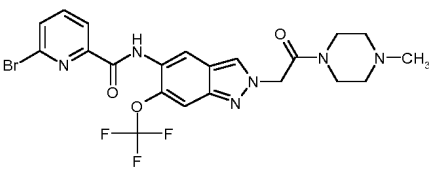
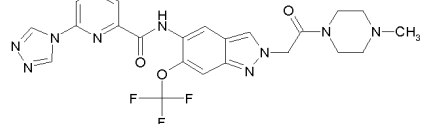
Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de N-[2-[2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermedio 22-1) y el reactante indicado en la tabla de forma análoga a los anteriores ejemplos mediante una síntesis de amida.			
Ejemplo	Nombre y Estructura	Reactante y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
226	 <p>N-[2-(2-{4-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)benzoil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	ácido 2-metoxi-5-(metilsulfonyl)benzoico	0,7

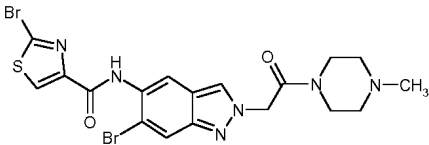
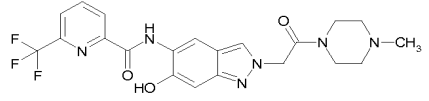
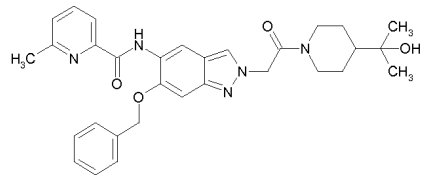
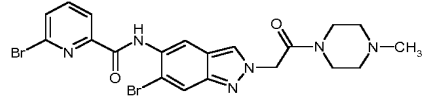
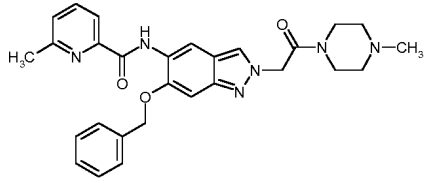
Tabla 16: Ejemplos 227 - 244

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los intermedios y reactantes indicados en la tabla.				
Ej	Nombre y Estructura	Intermedio	Reactante, Preparación y RMN de <sup>1</sup> H	EM-CL tiempo de retención [min]
227	 <p>6-bromo-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	6-2	ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , señales seleccionadas): δ = 1,21- 1,36(m, 1 H), 1,38- 1,52(m, 1 H), 1,69 (s. a., 4 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 2,21- 2,36(m, 1 H), 2,39(s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 1 H), 3,18(t, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 1 H), 4,04- 4,18(m, 1 H), 5,45(d, 1 H), 5,40(d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 8,02(t, 1 H), 8,09(s, 1 H), 8,17(dd, 1 H), 8,23- 8,27(m, 1 H), 10,05(s, 1 H).	0,7
228	 <p>2-(4-metoxifenil)-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	6-2	ácido 2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-carboxílico RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , señales seleccionadas): δ = 1,21- 1,36(m, 1 H), 1,37- 1,52(m, 1 H), 1,68 (s. a., 4 H), 1,85 (t, 2 H), 2,18- 2,28(m, 1 H), 2,42(s, 3 H), 2,80 - 2,92 (m, 1 H), 3,18(t, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,88 - 3,94 (m, 1 H), 4,05- 4,15(m, 1 H), 5,40(d, 1 H), 5,45(d, 1 H), 7,06- 7,15(m, 2 H), 7,49(s, 1 H), 8,02- 8,09(m, 3 H), 8,25(s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H).	0,82

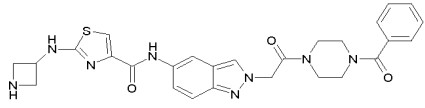
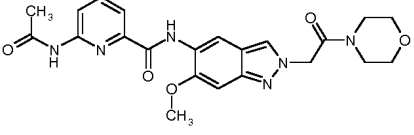
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los intermedios y reactivos indicados en la tabla.				
Ej	Nombre y Estructura	Intermedio	Reactante, Preparación y RMN de <sup>1</sup> H	EM-CL tiempo de retención [min]
229	 <p>2-(4-fluorofenil)-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	6-2	<p>ácido 2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-carboxílico</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHLOROFORM-D): <math>\delta</math> = 1,26(s, 1 H), 1,36 (t, 1 H), 1,44- 1,59(m, 1 H), 1,82 (s. a., 2 H), 1,94 (d, 2 H), 2,33(s. a., 1 H), 2,56(s, 3 H), 2,63 (s. a., 4 H), 2,81 - 2,92 (m, 1 H), 3,01(d, 1 H), 3,16(t, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 4,44(d, 1 H), 5,23- 5,29(m, 2 H), 7,16- 7,24(m, 2 H), 7,53- 7,58(m, 1 H), 7,96 - 8,04(m, 3 H), 8,20(s, 1 H), 8,55(s, 1 H), 9,44(s, 1 H).</p>	0,83
230	 <p>N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	6-2	<p>ácido 6-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> = 1,15- 1,36(m, 1 H), 1,42- 1,45(m, 1 H), 1,68 (s. a., 4 H), 1,86 (t, 2 H), 2,19- 2,32(m, 1 H), 2,41(s, 3 H), 2,85 (t, 1 H), 3,10- 3,24(m, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 4,11(d, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 7,49(s, 1 H), 8,16- 8,24(m, 2 H), 8,26(s, 1 H), 8,33- 8,49(m, 2 H), 10,15(s, 1 H).</p>	0,75
231	 <p>6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	6-12	<p>ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> = 2,21(s, 3 H), 2,24- 2,34(m, 2 H), 2,34- 2,42(m, 2 H), 3,43- 3,52(m, 2 H), 3,54(d, 2 H), 5,45(s, 2 H), 7,52- 7,63 (m, 2 H), 7,84 - 7,96 (m, 1 H), 8,01(t, 1 H), 8,15(dd, 1 H), 8,26- 8,36(m, 2 H), 10,38(s, 1 H).</p>	0,61
232	 <p>6-bromo-N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	6-8	<p>ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> = 2,21(s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,39(s. a., 2 H), 3,47(s. a., 2 H), 3,54(d, 2 H), 5,52(s, 2 H), 7,74(s, 1 H), 7,94 - 8,01(m, 1 H), 8,01- 8,10(m, 1 H), 8,19(d, 1 H), 8,45(s, 1 H), 8,55(s, 1 H), 10,28(s, 1 H)</p>	0,82
233	 <p>N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	6-8	<p>ácido 6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> = 2,22(s, 3 H), 2,27- 2,35(m, 2 H), 2,39(s. a., 2 H), 3,43- 3,52(m, 2 H), 3,52- 3,60 (m, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 8,18(dd, 2 H), 8,28(s, 1 H), 8,34(d, 1 H), 8,47(s, 1 H), 9,62 (s, 2 H), 10,56(s, 1 H).</p>	0,56

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los intermedios y reactivos indicados en la tabla.				
234	 <p>2-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	6-9	<p>ácido 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,21(s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 2 H), 2,38(s. a., 2 H), 3,47(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 5,49(s, 2 H), 8,03(s, 1 H), 8,25(s, 1 H), 8,35-8,42(m, 1 H), 8,49(s, 1 H), 9,96 (s, 1 H).</p>	0,72
235	 <p>N-{6-hidroxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>		<p>De forma análoga al intermedio 8-7 se disolvieron 25 mg (0,05 mmol) de N-{6-(benciloxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (ejemplo 41) en 7 ml de etanol, se mezclaron con 4,8 mg de paladio sobre carbón y se hidrogenó a presión normal hidrógeno durante 6 h. Después de la purificación se obtuvieron 5 mg (34 % del valor teórico) de producto.</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,20(s, 3 H), 2,28(s. a., 2 H), 2,35(s. a., 2 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,53(s. a., 2 H), 5,31(s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 8,13(s, 1 H), 8,20(d, 1 H), 8,40(t, 1 H), 8,47(d, 1 H), 8,66(s, 1 H), 10,64 (s. a., 1 H).</p>	0,67
236	 <p>N-[6-(benciloxi)-2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	9-18	<p>2-(piperidin-4-il)propan-2-ol RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,96 - 1,17(m, 1 H), 1,05(s, 6 H), 1,18- 1,34(m, 2 H), 1,36- 1,54(m, 1 H), 1,76 (t, 2 H), 2,43(s, 3 H), 3,00(t, 1 H), 4,04(d, 1 H), 4,19(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,30(s, 2H), 5,38(s, 1 H), 5,37(s, 1 H), 7,27(s, 1 H), 7,37- 7,54(m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,87 -8,02 (m, 2 H), 8,23(s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H).</p>	1,19
237	 <p>6-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	6-9	<p>ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,20(s, 3 H), 2,23- 2,33(m, 2 H), 2,37(s. a., 2 H), 3,46(d, 2 H), 3,53(s. a., 2 H), 5,49(s, 2 H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,01 - 8,08 (m, 2 H), 8,16- 8,23(m, 1 H), 8,39(s, 1 H), 8,51(s, 1 H), 10,38(s, 1 H).</p>	0,77
238	 <p>N-{6-(benciloxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	9-18	<p>1-metilpiperazina</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,21(s, 3 H), 2,23- 2,33(m, 2 H), 2,37(s. a., 2 H), 2,42(s, 3 H), 3,47(s. a., 2 H), 3,55(s. a., 2 H), 5,30(s, 2 H), 5,39(s, 2 H), 7,27(s, 1 H), 7,36- 7,56(m, 4 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,90 -8,02 (m, 2 H), 8,23(s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H).</p>	0,87

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los intermedios y reactivos indicados en la tabla.				
239	 <p>2-(azetidin-3-ilamino)-N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida</p>	6-11	<p>Según la instrucción general 1c se hicieron reaccionar 35 mg (0,09 mmol) del intermedio 6-11 con 32 mg (0,1 mmol) de ácido 2-[[1-(<i>terc</i>-butoxicarbonil)azetidin-3-il]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico. Se obtuvieron 10 mg (0,01 mmol) de 3-{4-[[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]carbamoyl]-1,3-tiazol-2-il]amino}azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo.</p>	0,56
			<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,39(s, 9 H), 3,55(s. a., 4 H), 3,64 (s. a., 4 H), 3,78 (dd, 2 H), 4,25(t, 2 H), 4,57- 4,69 (m, 1 H), 5,48(s. a., 2 H), 7,39- 7,52(m, 7 H), 7,54- 7,59(m, 1 H), 8,22(d, 1 H), 8,25- 8,29(m, 1 H), 8,43(d, 1 H), 9,55(s, 1 H). 50 mg (0,07 mmol) de 3-[[4-[[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]carbamoyl]-1,3-tiazol-2-il]amino}azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo se agitaron en 200 μl de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se agitaron durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se recogió en diclorometano, se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después del secado se obtuvieron 11 mg (0,02 mmol) de 2-(azetidin-3-ilamino)-N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida.</p>	
240	 <p>6-acetamido-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	6-16	<p>ácido 6-acetamidopiridin-2-carboxílico</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,21(s, 3 H), 3,47(d, 2 H), 3,51- 3,62 (m, 4 H), 3,64 (d, 2 H), 4,03(s, 3 H), 5,39(s, 2 H), 7,10(s, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 8,04(t, 1 H), 8,22(s, 1 H), 8,28(d, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,34(s, 1 H), 10,65 (s, 1 H).</p>	0,76



(continuación)

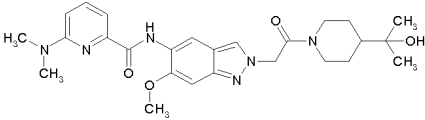
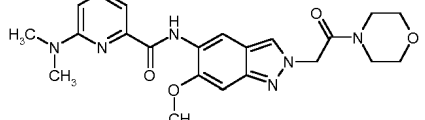
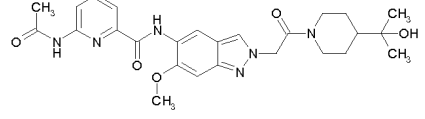
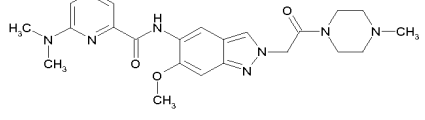
Ej	Nombre y Estructura	Intermedio	Reactante, Preparación y RMN de <sup>1</sup> H	EM-CL tiempo de retención [min]
241	 <p>6-(dimetilamino)-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	6-5	<p>ácido 6-(dimetilamino)piridin-2-carboxílico            RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,01- 1,14(m, 1 H), 1,05(s, 6 H), 1,18- 1,30(m, 1 H), 2,50-2,52 (m, 1 H) (señal bajo DMSO), 1,44 (t, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,99 (t, 1 H), 3,16(s, 6 H), 3,97(s, 3 H), 4,03(d, 1 H), 4,16(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,27- 5,41(m, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,07(s, 1 H), 7,36(d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,67(s, 1 H), 10,88 (s, 1 H).</p>	1,03
242	 <p>6-(dimetilamino)-N-[6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida</p>	6-16	<p>ácido 6-(dimetilamino)piridin-2-carboxílico            RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,16(s, 6 H), 3,47(d, 2 H), 3,53- 3,61 (m, 4 H), 3,64 (d, 2 H), 3,98(s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,08(s, 1 H), 7,36(d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,17- 8,21(m, 1 H), 8,67(s, 1 H), 10,88 (s, 1 H).</p>	0,99
243	 <p>6-acetamido-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	6-5	<p>ácido 6-acetamidopiridin-2-carboxílico RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,98 - 1,12(m, 1 H), 1,05(s, 6 H), 1,15- 1,31(m, 1 H), 1,39- 1,50(m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,21(s, 3 H), 2,52- 2,57(m, 1 H), 2,99 (s. a., 1 H), 3,98 -4,08(m, 1 H), 4,03(s, 3 H), 4,16(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,36(d, 2 H), 7,09(s, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 8,04(t, 1 H), 8,19- 8,23 (m, 1 H), 8,28(d, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,34(s, 1 H), 10,65 (s, 1 H).</p>	0,83
244	 <p>6-(dimetilamino)-N-[6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida</p>	6-17	<p>ácido 6-(dimetilamino)piridin-2-carboxílico            RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,21(s, 3 H), 2,27- 2,31(m, 2 H), 2,34 - 2,39(m, 2 H), 3,16(s, 6 H), 3,43- 3,51(m, 2 H), 3,51- 3,58(m, 2 H), 3,97(s, 3 H), 5,36(s, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,08(s, 1 H), 7,36(d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,67(s, 1 H), 10,88 (s, 1 H).</p>	0,74

Tabla 17: Ejemplos 245 - 247

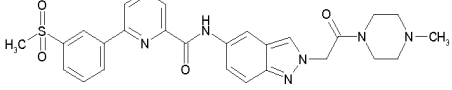
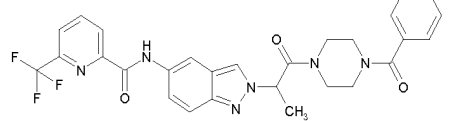
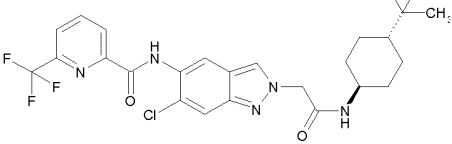
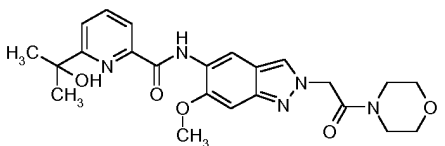
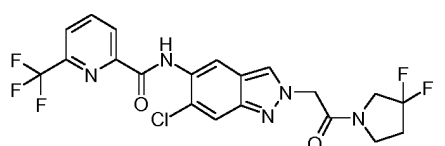
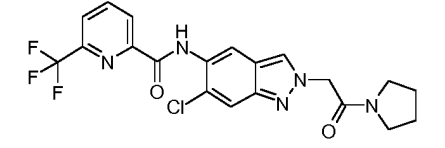
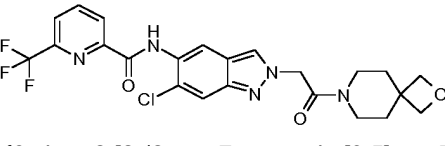
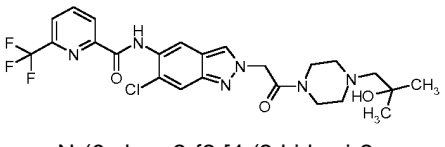
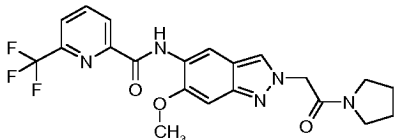
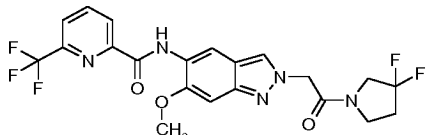
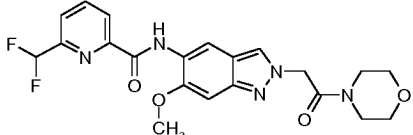

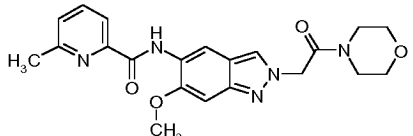
Ej	Nombre y Estructura	Preparación y notas	EM-CL tiempo de retención [min]
245	 <p>N-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-carboxamida</p>	<p>80 mg de ácido 6-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-carboxílico (intermedio 19-8) y 95 mg de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-12, producto en bruto) se hicieron reaccionar con EDC, HOBT y trietilamina en THF a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con agua y acetato de etilo. El sólido se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 48 mg del compuesto de ejemplo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,20(s, 3H), 2,24- 2,42(m, 4H), 3,36(s, 3H), 3,42- 3,51(m, 2H), 3,51- 3,61 (m, 2H), 5,45(s, 2H), 7,56- 7,64 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 8,05(d, 1H), 8,16- 8,24(m, 2H), 8,30(s, 1H), 8,34- 8,40(m, 2H), 8,75 - 8,80 (m, 2H), 10,56(s, 1H).</p>	0,65
246	 <p>N-{2-[1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	<p>100 mg de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)-1-(4-benzoilpiperazin-1-il)propan-1-ona (intermedio 6-19) y 76 mg de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico se hicieron reaccionar con EDC, HOBT y trietilamina en THF durante una noche a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, extracción con acetato de etilo y concentración se purificó mediante HPLC preparativa según el procedimiento P1. Se obtuvieron 98 mg del compuesto del título.</p>	1,08
		<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,68 (d, 3H), 3,1 - 3,7 (señales anchas, superpuestas), 5,91 (s. a., 1H), 7,34- 7,45(m, 5H), 7,52- 7,61 (m, 2H), 8,14(dd, 1H), 8,26- 8,39(m, 3H), 8,43(s, 1H), 10,34(s, 1H).</p>	
247	 <p>N-[6-cloro-2-(2-{{trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil}amino)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	<p>80 mg de ácido [6-cloro-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil} amino)-2H-indazol-2-il]acético y 41 mg de 2-(trans-4-aminociclohexil)propan-2-ol se hicieron reaccionar con EDC, HOBT y trietilamina en THF durante una noche a temperatura ambiente y 7 h a 50°C. Se mezcló con agua y acetato de etilo. El sólido se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 92 mg del compuesto de ejemplo. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,92 - 1,25 (11H, contiene singlete en 1,01 ppm), 1,73 - 1,91 (m, 4H), 3,36 - 3,60 (m), 4,02(s, 1H), 5,08(s, 2H), 7,91(s, 1H), 8,23(d, 2H), 8,37- 8,50(m, 3H), 8,63 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).</p>	1,16

Tabla 18: Ejemplos 248 - 260

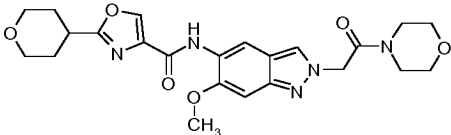
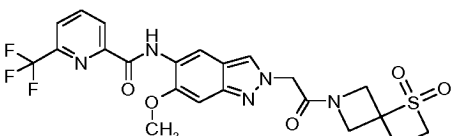

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.			
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
248	 <p>6-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-23 y morfolina	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,57(s, 6 H), 3,42- 3,52(m, 2 H), 3,52- 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,39(s, 2 H), 5,47(s, 1 H), 7,10(s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,99 - 8,10(m, 2 H), 8,19- 8,23 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,93 (s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,88 min EM (IENpos): m/z = 454 (M+H) <sup>+</sup> .
249	 <p>N-{6-cloro-2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-11 y 3,3-difluoropirrolidin a	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2,38-2,46(m, 1 H), 2,54- 2,61 (m, 1 H), 3,58(t, 1 H), 3,77 (t, 1 H), 3,87 (t, 1 H), 4,11(t, 1 H), 5,42(s, 1 H), 5,48(s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,24(dd, 1 H), 8,38- 8,45(m, 2 H), 8,45- 8,50 (m, 1 H), 8,64 - 8,67 (m, 1 H), 10,53 (s, 1 H).
250	 <p>N-{6-cloro-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-11 y pirrolidina	EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,21 min EM (IENpos): m/z = 452 (M+H) <sup>+</sup> .
251	 <p>N-{6-cloro-2-[2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]non-7-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-11 y 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano (CAS24182 0-91-7)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,75 (s. a., 2 H), 1,87 (s. a., 2 H), 3,37-3,51(m, 4 H), 4,24- 4,41(m, 4 H), 5,50(s, 2 H), 7,91(s, 1 H), 8,24(d, 1 H), 8,36- 8,51(m, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,22 min EM (IENpos): m/z = 508 (M+H) <sup>+</sup> .
252	 <p>N-(6-cloro-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-11 y 2-metil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ol	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , señales seleccionadas): δ = 1,11(s, 6 H), 2,23(s, 2 H), 2,59(s. a., 2 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,53(s. a., 2 H), 4,16(s, 1 H), 5,49(s, 2 H), 7,92(s, 1 H), 8,24(dd, J=7,4, 1,2 Hz, 1 H), 8,37-8,51(m, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H).

(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.			
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
253	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-12 y pirrolidina	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1,81 (s, 2 H), 1,91 - 1,98 (m, 2 H), 3,33-3,37(m, 2 H), 3,54(t, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,27(s, 2 H), 7,12(s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,42(d, 1 H), 8,44-8,49(m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,51(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,14 min EM (IENpos): m/z = 448 (M+H) <sup>+</sup> .
254	 <p>N-{2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-12 y 3,3-difluoropirrolidina	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 2,37-2,44(m, 1 H), 2,54- 2,61 (m, 1 H), 3,58(t, 1 H), 3,76 (t, 1 H), 3,86 (t, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,10(t, 1 H), 5,27-5,34(m, 1 H), 5,37(s, 1 H), 7,12(s, 1 H), 8,15- 8,30(m, 2 H), 8,37-8,45(m, 1 H), 8,45-8,51(m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,51(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,17 min EM (IENpos): m/z = 484 (M+H) <sup>+</sup> .
255	 <p>6-(difluorometil)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-24 y morfolina	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 3,40-3,49(m, 2 H), 3,53- 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 4,00(s, 3 H), 5,40(s, 2 H), 7,16(t, 1 H), 7,11(s, 1 H), 8,00(d, 1 H), 8,23(s, 1 H), 8,27-8,38(m, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 10,56(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,99 min EM (IENpos): m/z = 446 (M+H) <sup>+</sup> .
256	 <p>N-{2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-19 y 3,3-difluoropirrolidina	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 2,35-2,48(m, 1 H), 2,54- 2,60 (m, 1 H), 2,63(s, 3 H), 3,58(t, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 3,86 (t, 1 H), 4,01(s, 3 H), 4,04-4,16(m, 1 H), 5,30(s, 1 H), 5,36(s, 1 H), 7,10(s, 1 H), 7,56(dd, 1 H), 7,94 -8,02 (m, 2 H), 8,20- 8,24(m, 1 H), 8,72(s, 1 H), 10,71 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,17 min EM (IENpos): m/z = 430 (M+H) <sup>+</sup> .
257	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-19 y morfolina	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 2,63 (s, 3 H), 3,47(s, 2 H), 3,53- 3,62 (m, 4 H), 3,64 (s, 2 H), 4,01(s, 3 H), 5,39(s, 2 H), 7,09(s, 1 H), 7,56(dd, J=7,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,93 -8,03 (m, 2 H), 8,21(s, 1 H), 8,72(s, 1 H), 10,71 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,00 min EM (IENpos): m/z = 410 (M+H) <sup>+</sup> .

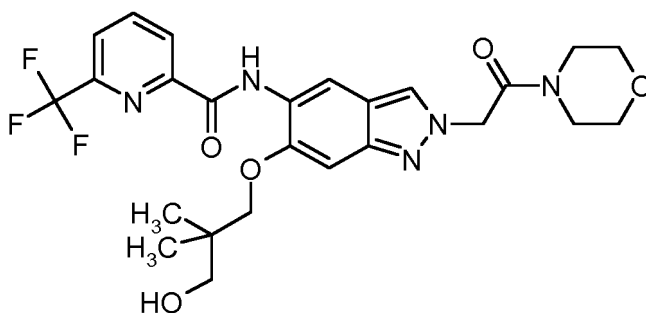
(continuación)

Los compuestos de ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y aminas según las instrucciones de ensayo generales 2a - 2g.

Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
258	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida</p>	Intermedio 9-20 y morfolina	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,71 - 1,84 (m, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 3,16- 3,28(m, 1 H), 3,42- 3,50(m, 4 H), 3,53- 3,62 (m, 4 H), 3,64 (d, 2 H), 3,88 - 3,95 (m, 2 H), 3,97(s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 7,08(s, 1 H), 8,20(s, 1 H), 8,56(s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,41(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,88 min EM (IENpos): m/z = 470 (M+H) <sup>+</sup> .
259	 <p>N-{2-[2-(1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-12 y 1,1-dióxido de 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptano (CAS13525 46-75-8)	EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,12 min EM (IENpos): m/z = 524 (M+H) <sup>+</sup> .
260	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 9-12 y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (CAS 174-78-7)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,99 (s, 3 H), 4,10(s, 2 H), 4,32(s, 2 H), 4,67 (s, 4 H), 5,06(s, 2 H), 7,12(s, 1 H), 8,22(d, J=7,6 Hz, 1 H), 8,25(s, 1 H), 8,41(s, 1 H), 8,46(s, 1 H), 8,70(s, 1 H), 10,51(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,08 min EM (IENpos): m/z = 476 (M+H) <sup>+</sup> .

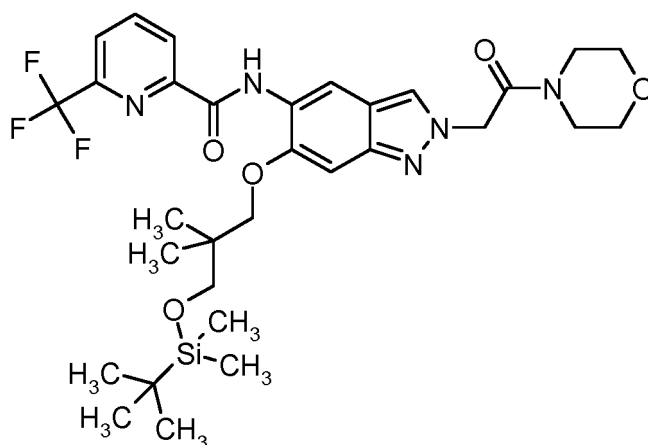
**Ejemplo 261**

N-{6-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



Paso A:

- 5 N-{6-(3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



100 mg (0,22 mmol) de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (ejemplo 287) se disolvieron en 2,0 ml de *N,N*-dimetilformamida y se mezclaron con agitación con 46 mg (0,33 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión se agitó durante 10 minutos a 25 °C y a continuación se añadieron 94 mg (0,33 mmol) de (3-bromo-2,2-dimetilpropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100 °C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y con HPLC preparativa. Se obtuvieron 34 mg (24 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,70$  min

EM (IENpos):  $m/z = 650$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = -0,17 - -0,09$  (m, 6 H), 0,75 (s, 9 H), 1,07(s, 6 H), 3,42- 3,51(m, 2 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 3,54- 3,64 (m, 4 H), 3,64 - 3,71 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,05(s, 1 H), 8,17- 8,27(m, 2 H), 8,42(t, 1 H), 8,49- 8,56(m, 1 H), 8,79(s, 1 H), 10,42(s, 1 H).

Paso B:

Se disolvieron 40 mg (0,06 mmol) de N-{6-(3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida en 2,5 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron con 185  $\mu$ l (0,18 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio y en tetrahidrofurano y se agitaron durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con 5 ml agua y se concentró. El precipitado producido se aspiró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 26 mg (48 % del valor teórico) de N-{6-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

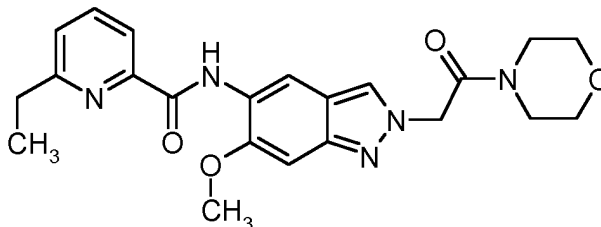
EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,09$  min

EM (IENpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,06$ (s, 6 H), 3,42(d, Hz, 2 H), 3,45- 351(m, 2 H), 3,54- 3,63 (m, 4 H), 3,63 - 3,68 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,63 - 4,69 (m, 1 H), 5,40(s, 2 H), 7,05(s, 1 H), 8,17- 8,25(m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,51(d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,44(s, 1 H).

## Ejemplo 262

6-etil-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida



50 mg (0,11mmol) de 6-bromo-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida (intermedio 15-2) se suspendieron en 750  $\mu$ l de dioxano seco, se mezclaron con 86  $\mu$ l (0,09 mmol) de una solución 1,1 M de dietilzinc en tolueno y 4 mg (0,01 mmol) de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano y se agitó durante 24 h a 40 °C. Se añadieron de nuevo 86  $\mu$ l (0,09 mmol) de una solución 1,1 M de dietilzinc en tolueno y 4 mg (0,01 mmol) de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano y se agitó durante otra 24 h a 60 °C. Se añadieron de nuevo 86  $\mu$ l (0,09 mmol) de una solución 1,1 M de dietilzinc en tolueno y 4 mg (0,01 mmol) de complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano y se agitó durante otra 24 h a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se disolvió en 2,5 ml de dimetilsulfóxido y se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1. La fracción de producto se liofilizó. Se obtuvieron 5,8 mg (11 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,11$  min

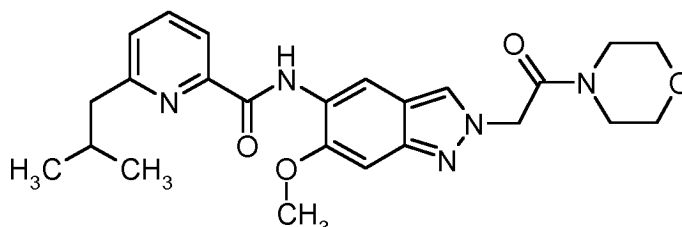
EM (IENpos):  $m/z = 424$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$ (t, 3 H), 2,92 (c, 2 H), 3,42- 3,50(m, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,62 - 3,69 (m, 2 H), 4,00(s, 3 H), 5,39(s, 2 H), 7,10(s, 1 H), 7,57(dd, 2 H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 8,21(s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H).

5

### Ejemplo 263

6-isobutil-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida



50 mg (0,11 mmol) de 6-bromo-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida (intermedio 15-2) se disolvieron en 1,5 ml de tetrahydrofurano, se mezclaron con 316  $\mu$ l (0,16 mmol) de una solución 0,5 M de bromuro de 2-metilpropilzinc en tetrahydrofurano y 3 mg (0,01 mmol) de bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) y se agitó durante 48 h a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se disolvió en 2,5 ml de dimetilsulfóxido y se purificó con HPLC preparativa según el procedimiento P1. La fracción de producto se liofilizó. Se obtuvieron 2,8 mg (6 % del valor teórico) del compuesto del título.

10

EM-UPLC (procedimiento A1):  $R_t = 1,27$  min

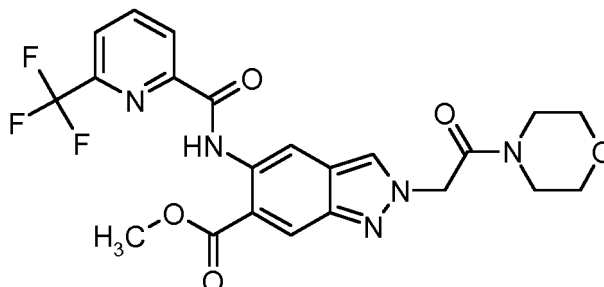
EM (IENpos):  $m/z = 452$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,99$  (d, 6 H) 2,15 - 2,29 (m, 1 H) 2,77 (d, 2 H) 3,47(d, 2 H) 3,53 - 3,69 (m, 6 H) 3,99 (s, 3 H) 5,39(s, 2 H) 7,09(s, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,94 - 8,03 (m, 2 H) 8,21(s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H).

15

### Ejemplo 264

2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



100 mg (0,60 mmol) de 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermedio 14-9) se disolvieron en 1 ml de tetrahydrofurano, se mezclaron con 228 mg (1,10 mmol) de 2-bromo-1-(morfolin-4-il)etanona y 235  $\mu$ l (1,10 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina y se agitó durante 24 h a 75 °C. La mezcla de reacción se filtró mediante filtro de membrana, el filtrado se diluyó con 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa. La fracción de producto se liofilizó. Se obtuvieron 15 mg (11 % del valor teórico) del compuesto del título.

25

EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,10$  min

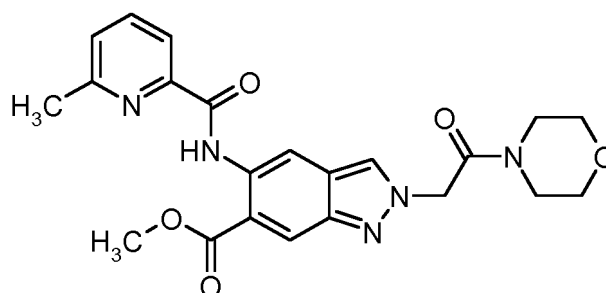
EM (IENpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 3,45$ - 3,50(m, 2 H), 3,54- 3,64 (m, 4 H), 3,64 - 3,70 (m, 2 H), 3,97(s, 3 H), 5,59(s, 2 H), 8,21(dd, 1 H), 8,36- 8,43(m, 1 H), 8,44- 8,49(m, 3 H), 9,08(s, 1 H), 12,52(s, 1 H).

30

### Ejemplo 265

5-([6-metilpiridin-2-il]carbonil)amino)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



5 50 mg (0,16 mmol) (intermedio 14-10) se disolvieron en 2,5 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron con 134 mg (0,64 mmol) de 2-bromo-1-(morfolin-4-il)etanona y 138  $\mu$ l (0,64 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina y se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó tres veces con solución de ácido clorhídrico 1 M y tres veces con solución saturada de cloruro de sodio, se filtró a través de un filtro repelente de agua y se adsorbió con concentración sobre Isolute® HM-N (Biotage). El isolate se puso sobre un cartucho preequilibrado con hexano (40 g; Puriflash) y se llevó a cabo mediante un sistema de purificación de Isolera® Flash (Biotage) la cromatografía (eluyente: hexano-acetato de etilo; caudal: 25 ml/min; gradiente: 90:10->25:75). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y se secaron.

10 Se obtuvieron 20 mg (28 % del valor teórico) del compuesto del título. EM-UPLC (procedimiento A2):  $R_t = 1,05$  min EM (IENpos):  $m/z = 438$  (M+H)<sup>+</sup>.  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHLOROFORM-D):  $\delta = 2,65$  (s, 3 H), 3,48(d, 2 H), 3,59(dd, 4 H), 3,67 (d, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,58(s, 2 H), 7,55(dd, 1 H), 7,81 - 8,04 (m, 2 H), 8,38- 8,47(m, 2 H), 9,09(s, 1 H), 12,57(s, 1 H).

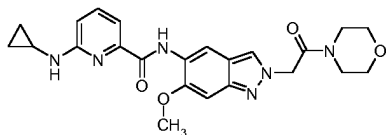
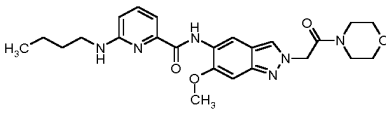
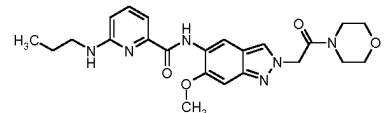
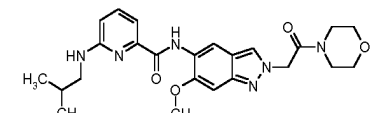
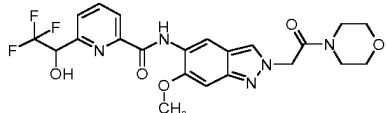
Tabla 19: Ejemplos 266 - 286

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.			
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
266	<p>N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-16 y ácido 6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxílico (CAS 450368-20-4)	(400MHz, DMSO-d6): $\delta = 1,98 - 2,06$ (m, 4 H), 3,44- 3,49(m, 2 H), 3,51(s. a., 4 H), 3,54- 3,61 (m, 4 H), 3,61 - 3,68 (m, 2 H), 3,98(s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 7,07(s, 1 H), 7,33(d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,67(s, 1 H), 10,93 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): $R_t = 1,16$ min EM (IENpos): $m/z = 465$ (M+H) <sup>+</sup> .
267	<p>N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-16 y ácido 6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxílico (CAS 554405-17-3)	(400MHz, DMSO-d6): $\delta = 3,42- 3,50$ (m, 2 H), 3,53- 3,68 (m, 10 H), 3,75 - 3,84 (m, 4 H), 3,97(s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 7,09(s, 1 H), 7,15(d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 8,17- 8,21(m, 1 H), 8,66(s, 1 H), 10,79 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): $R_t = 0,96$ min EM (IENpos): $m/z = 481$ (M+H) <sup>+</sup> .

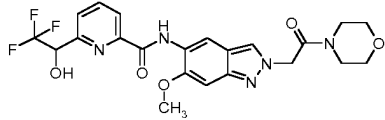
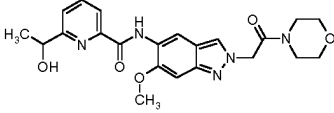
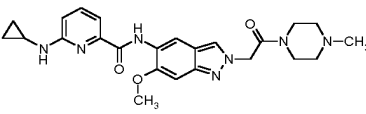
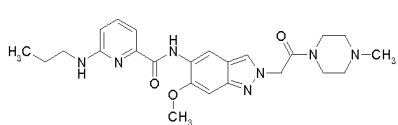
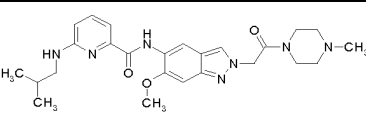
15



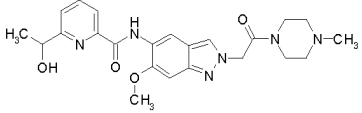
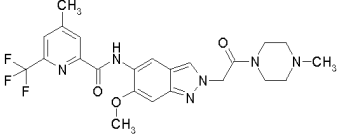
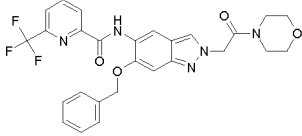
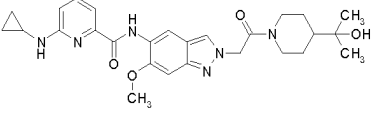
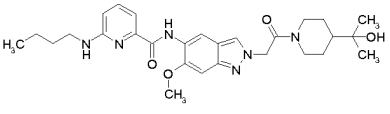
(continuación)

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.			
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
268	 <p>6-(ciclopropilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-16 y el ácido 6-(ciclopropil amino) piridin-2-carboxílico (preparado según el esquema de síntesis 8, disponible en Ukrorgsyntez Ltd., número de pedido BBV-33897980)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,40 - 0,58(m, 2 H), 0,74 - 0,89 (m, 2 H), 2,60 - 2,79 (m, 1 H), 3,41- 3,53(m, 2 H), 3,53- 3,69 (m, 6 H), 3,96 (s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 6,78 (d, 1 H), 7,06(s, 1 H), 7,26(s, 1 H), 7,36(d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,72(s, 1 H), 10,80(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,95 min EM (IENpos): m/z = 451 (M+H) <sup>+</sup> .
269	 <p>6-(butilamino)-(N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-16 y ácido 6-(butilamino) piridin-2-carboxílico (CAS 1250403-97-4)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,95 (t, 3 H), 1,44 (dc, 2 H), 1,63 (quin, 2 H), 3,36- 3,44(m, 2 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,62 - 3,70 (m, 2 H), 3,98(s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 7,02(t), 1 H), 7,07(s, 1 H), 7,26(d, 1 H), 7,50- 7,62 (m, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,07 min EM (IENpos): m/z = 467 (M+H) <sup>+</sup> .
270	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-16 y ácido 6-(propilamino) piridin-2-carboxílico (preparado según el esquema de síntesis 8, disponible en Ukrorgsyntez Ltd., número de pedido BBV-33897968)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,00(t, 3 H), 1,59- 1,74 (m, 2 H), 3,34- 3,42(m, 2 H), 3,42- 3,50(m, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,98(s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 7,03- 7,12(m, 2 H), 7,26(d, 1 H), 7,50- 7,66 (m, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,05 min EM (IENpos): m/z = 453 (M+H) <sup>+</sup> .
271	 <p>6-(isobutilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-16 y 6-(isobutilamino)piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-15)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,00(d, 6 H) 1,84 - 2,02 (m, 1 H) 3,25 (t, 2 H) 3,47(d, 2 H) 3,52 - 3,72 (m, 6 H) 3,99 (s, 3 H) 5,38(s, 2 H) 6,75 (d, 1 H) 6,98 - 7,13(m, 2 H) 7,26(d, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 8,19(s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,12 min EM (IENpos): m/z = 467 (M+H) <sup>+</sup> .
272	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridin-2-carboxamida (enantiómero 1)*</p>	Intermedio 6-16 y 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-10)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,42- 3,52(m, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,62 - 3,67 (m, 2 H), 3,97(s, 3 H), 5,29- 5,39(m, 1 H), 5,40(s, 2 H), 7,09(s, 1 H), 7,31(d, J=6,0 Hz, 1 H), 7,91 (t, J=4,5 Hz, 1 H), 8,16- 8,25(m, 3 H), 8,67(s, 1 H), 10,70(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 0,95 min EM (IENpos): m/z = 494 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

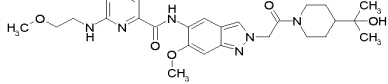
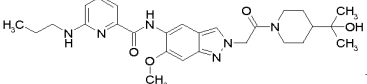
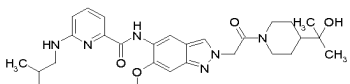
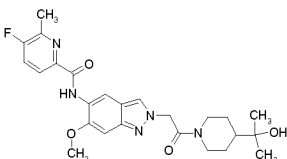
Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.			
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
273	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridin-2-carboxamida (enantiómero 2)*</p>	Intermedio 6-16 y 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-10)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,42-3,52(m, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,62 - 3,67 (m, 2 H), 3,97(s, 3 H), 5,29-5,39(m, 1 H), 5,40(s, 2 H), 7,09(s, 1 H), 7,31(d, J=6,0 Hz, 1 H), 7,91 (t, J=4,5 Hz, 1 H), 8,16- 8,25(m, 3 H), 8,67(s, 1 H), 10,70(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 0,95 min EM (IENpos): m/z = 494 (M+H) <sup>+</sup> .
274	 <p>6-(1-hidroxi-etil)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-16 y 6-(1-hidroxi-etil)piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-1)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,52(d, 3 H), 3,41- 3,51(m, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 4,00(s, 2 H), 4,80 - 4,92 (m, 1 H), 5,39(s, 2 H), 5,59(d, 1 H), 7,10(s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 8,00- 8,13(m, 2 H), 8,21(s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,85 min EM (IENpos): m/z = 440 (M+H) <sup>+</sup> .
275	 <p>6-(ciclopropilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-17 y ácido 6-(ciclopropil amino) piridin-2-carboxílico	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,44-0,56(m, 2 H), 0,77 - 0,87 (m, 3 H), 2,20(s, 3 H), 2,25- 2,31(m, 2 H), 2,36(s. a., 2 H), 2,63 - 2,74 (m, 1 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 3,96 (s, 3 H), 5,36(s, 2 H), 6,78 (d, 1 H), 7,06(s, 1 H), 7,24(s, 1 H), 7,36(d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 8,18(s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,89 min EM (IENpos): m/z = 464 (M+H) <sup>+</sup> .
276	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-17 y ácido 6-(propilamino)piridin-2-carboxílico	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , señales seleccionadas): δ = 1,00(t, 3 H), 1,59- 1,74 (m, 2 H), 2,28(s, 3 H), 2,41(s. a., 2 H) 3,21 - 3,43(m, 2 H), 3,49(s. a., 2 H), 3,58(s. a., 2 H), 3,98(s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 7,00- 7,09(m, 2 H), 7,26(d, 1 H), 7,57(dd, 1 H), 8,18(s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,86 min EM (IENpos): m/z = 466 (M+H) <sup>+</sup> .
277	 <p>5-(isobutilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-17 y 6-(isobutilamino)piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-15)	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,00(d, 6 H) 1,94 (dt, 1 H) 2,20(s, 3 H) 2,25 - 2,33(m, 2 H) 2,33 - 2,41(m, 2 H) 3,25 (t, 2 H) 3,41 - 3,50(m, 2 H) 3,50 - 3,59 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 5,36(s, 2 H) 6,71 - 6,80 (m, 1 H) 7,00 - 7,11(m, 2 H) 7,22 - 7,30(m, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 8,18(s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,90 min EM (IENpos): m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.			
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
278	 <p>6-(1-hidroxiethyl)-N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-17 y 6-(1-hidroxiethyl)piridin-2-carboxilato de potasio (intermedio 19-1)	(400MHz, DMSO-d6): δ = 1,52(d, 3 H), 2,21(s, 3 H), 2,26- 2,32(m, 2 H), 2,34 - 2,39(m, 2 H), 3,41- 3,50(m, 2 H), 3,51- 3,58(m, 2 H), 4,00(s, 3 H), 4,87 (dd, 1 H), 5,37(s, 2 H), 5,59(d, 1 H), 7,09(s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,98 - 8,12(m, 2 H), 8,21(s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,69 min EM (IENpos): m/z = 453 (M+H) <sup>+</sup> .
279	 <p>N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-17 y ácido 4-metil-6-(trifluorometil) piridin-2-carboxílico (disponible en Anichem Inc. USA)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21(s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,37(s. a., 2 H), 2,58(s, 3 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,54(s. a., 2 H), 3,98(s, 3 H), 5,38(s, 2 H), 7,11(s, 1 H), 8,08(s, 1 H), 8,23(s, 1 H), 8,30(s, 1 H), 8,70(s, 1 H), 10,52 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,99 min EM (IENpos): m/z = 491 (M+H) <sup>+</sup> .
280	 <p>N-{6-(benciloxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-21 y 2-[5-amino-6-(benciloxi)-2H-indazol-2-il]-1-(morfolin-4-il)etanona (intermedio 6-20)	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,43-3,53(m, 2 H), 3,54- 3,63 (m, 4 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 5,31(s, 2 H), 5,41(s, 2 H), 7,30(s, 1 H), 7,41(d, 3 H), 7,58(d, 2 H), 8,18(d, 1 H), 8,26(s, 1 H), 8,35-8,44(m, 1 H), 8,44-8,52(m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,47(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,26 min EM (IENpos): m/z = 540 (M+H) <sup>+</sup> .
281	 <p>6-(ciclopropilamino)-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-5 y ácido 6-(ciclopropil amino) piridin-2-carboxílico	(400MHz, DMSO-d6): δ = 0,47-0,55(m, 2 H), 0,76 - 0,86 (m, 2 H), 1,00- 1,11(m, 7 H), 1,16- 1,31(m, 1 H), 1,37- 1,50(m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,64 - 2,77 (m, 1 H), 2,99 (t, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,03(d, 1 H), 4,18(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,32(d, 1 H), 5,38(d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 7,06(s, 1 H), 7,25(d, 1 H), 7,36(d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,10 min EM (IENpos): m/z = 507 (M+H) <sup>+</sup> .
282	 <p>6-(butilamino)-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-5 y ácido 6-(butilamino)piridin-2-carboxílico	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,95 (t, 3 H), 1,04(s, 7 H), 1,18- 1,31(m, 1 H), 1,37- 1,51 (m, 3 H), 1,55- 1,68 (m, 2 H), 1,68 - 1,81 (m, 2 H), 2,87 - 3,05(m, 1 H), 3,36- 3,47(m, 2 H), 3,97(s, 3 H), 4,05(s. a., 1 H), 4,18(s, 1 H), 4,41(d, 1 H), 5,38(d, 1 H), 5,32(d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 7,02(t), 1 H), 7,07(s, 1 H), 7,26(d, 1 H), 7,50-7,63 (m, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,12 min

(continuación)

Los compuestos del ejemplo se prepararon a partir de los correspondientes intermedios y ácidos carboxílicos según las instrucciones de ensayo generales 1a - 1e.

Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado a partir de	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
283	 <p>N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-[(2-metoxietil)amino]piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-5 y ácido 6-[(2-metoxietil)amino]piridin-2-carboxílico (preparado según el esquema de síntesis 8, disponible en Ukrorgsyntez Ltd., número de pedido BBV-33897975)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , señales seleccionadas): δ = 1,04(s, 7 H), 1,17- 1,31(m, 1 H), 1,35- 1,51 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,99 (t, 1 H), 3,60 (s, 4 H), 3,94 - 4,09(m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,18(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,38(d, 1 H), 5,32(d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 7,07(s, 1 H), 7,14(s. a., 1 H), 7,28(d, 1 H), 7,52- 7,64 (m, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,90 min EM (IENpos): m/z = 523 (M+H) <sup>+</sup> .
284	 <p>N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-5 y ácido 6-(propilamino)piridin-2-carboxílico	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,04(s, 6 H), 1,00(t), 3 H), 1,12(s. a., 1 H), 1,15- 1,30(m, 1 H), 1,34- 1,51(m, 1 H), 1,58- 1,83 (m, 2 H), 1,67 (sxt, 2 H), 2,91 - 3,07(m, 1 H), 3,35- 3,42(m, 2 H), 3,98(s, 4 H), 4,05(s. a., 1 H), 4,18(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,35 (d, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 7,02- 7,10(m, 2 H), 7,26(d, 1 H), 7,57(dd, 1 H), 8,19(s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,09 min EM (IENpos): m/z = 509 (M+H) <sup>+</sup> .
285	 <p>N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(isobutilamino)piridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-5 y ácido 6-(isobutilamino)piridin-2-carboxílico	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0,99 (s, 3 H), 1,01(s, 3 H), 1,03- 1,08(m, 7 H), 1,19- 1,28(m, 1 H), 1,38- 1,50(m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 1,94 (dt, 1 H), 2,99 (s. a., 1 H), 3,25(t), 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,03(d, 1 H), 4,16(s, 1 H), 4,42(d, 1 H), 5,38(d, 1 H), 5,32(d, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 7,07(s, 1 H), 7,05(t), 1 H), 7,23- 7,29(m, 1 H), 7,57(dd, 1 H), 8,15- 8,20(m, 1 H), 8,70(s, 1 H), 10,75(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,16 min EM (IENpos): m/z = 523 (M+H) <sup>+</sup> .
286	 <p>5-fluoro-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida</p>	Intermedio 6-5 y ácido 5-fluoro-6-metilpiridin-2-carboxílico	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,04(s, 6 H), 1,07- 1,15(m, 1 H), 1,17- 1,35(m, 1 H), 1,36- 1,52(m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,59(d, 3 H), 2,99 (t, 1 H), 3,96 - 4,08(m, 1 H), 4,00(s, 3 H), 4,19(s, 1 H), 4,41(d, 1 H), 5,33(d, 1 H), 5,39(d, 1 H), 7,09(s, 1 H), 7,90 (t, 1 H), 8,09(dd, 1 H), 8,21(s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

\* Después de la reacción del intermedio 6-16 y 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-carboxilato de potasio se obtuvo N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-carboxamida como mezcla racémica. Esta mezcla se separó mediante una HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones en los enantiómeros puros:

*sistema:* Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215  
*columna:* Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm  
*disolvente:* etanol / metanol 50:50 (v/v)  
*caudal:* 35 ml/min  
*temperatura:* temperatura ambiente  
*solución:* 401 mg / 8 ml de diclorometano/MeOH  
*inyección:* 10 x 0,8 ml

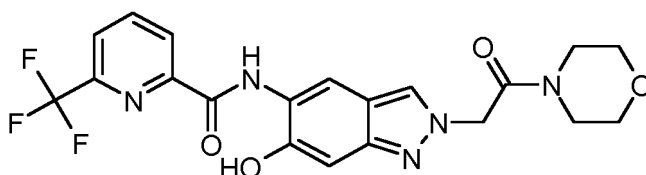
*detección:* UV 280 nm;

Fracción	Rt en min	Pureza en %	Cantidad en mg	Asignación de pico
<b>se corresponde con el ejemplo 273</b>	8,0 - 8,7	98,8	70	Pico 2 - 2,88 min
<b>se corresponde con el ejemplo 272</b>	10,1 - 11,1	99,1	59	Pico 4 - 3,81 min

*Tratamiento:* las fracciones se concentraron por evaporación, se mezclaron con tBuOH, se congelaron a -65 °C y finalmente se liofilizaron.

### Ejemplo 287

N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



5

2,43 g (4,50 mmol) de N-{6-(benciloxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (ejemplo 280) se suspendieron en 470 ml de tetrahidrofurano y el matraz se expuso a vacío y a continuación se lavó con nitrógeno (el procedimiento se repitió aún dos veces). 958 mg (0,9 mmol, 10 %) de paladio sobre carbono y 95 ml (370,6 mmol) de una solución al 25 % en formiato de amonio se añadieron y se agitó vigorosamente durante 40 minutos a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El precipitado producido se aspiró y se lavó varias veces con agua y se secó en la estufa de secado a 50 °C al vacío. Se obtuvieron 2,01 g (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

10

EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 0,64 min

EM (IENpos): m/z = 450 (M+H)<sup>+</sup>.

15

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,40- 3,50(m, 2 H), 3,52- 3,61 (m, 4 H), 3,61 - 3,67 (m, 2 H), 5,36(s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 8,16- 8,23(m, 2 H), 8,40(t, 1 H), 8,47(d, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,55(s, 1 H), 10,65 (s, 1 H).

### Instrucción de ensayo general 3a

20

1,0 equivalentes de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida se agitaron con 1,5 equivalentes del correspondiente halogenuro y 3,0 equivalentes de carbonato de potasio en *N,N*-dimetilformamida durante 1 h a 100 °C en el microondas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y el precipitado producido se retiró mediante filtración, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó.

### Instrucción de ensayo general 3b

25

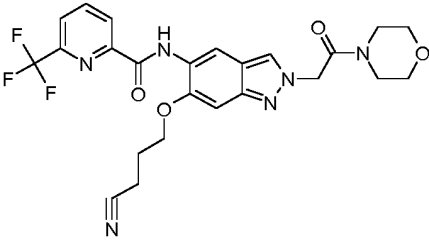
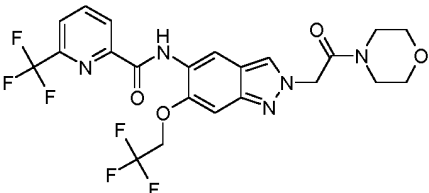
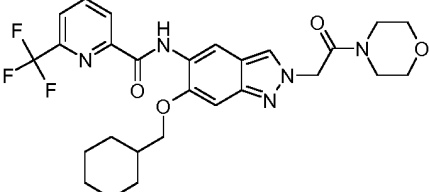
1,0 equivalentes de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida se agitaron con 1,5 equivalentes del correspondiente halogenuro y 3,0 equivalentes de carbonato de potasio en *N,N*-dimetilformamida durante 1 h a 100 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró, se mezcló con dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa según el procedimiento P1.

### Instrucción de ensayo general 3c

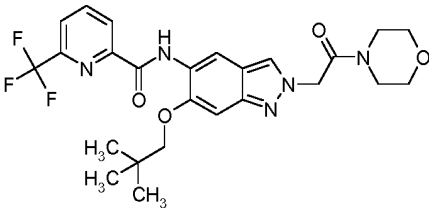
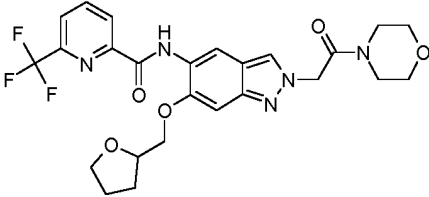
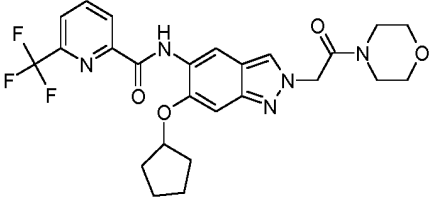
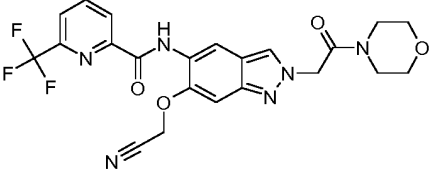
30

1,0 equivalentes de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida se agitaron con 3,0 equivalentes del correspondiente halogenuro, 5,0 equivalentes de carbonato de potasio y 0,1 equivalentes de yoduro de potasio en *N,N*-dimetilformamida durante 1 h a 150 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró, se mezcló con dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa según el procedimiento P5 (gradiente: 0 - 15 min 10 - 50 % de B).

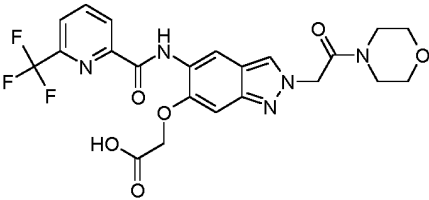
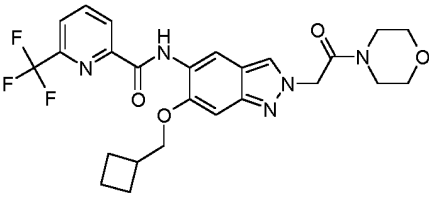
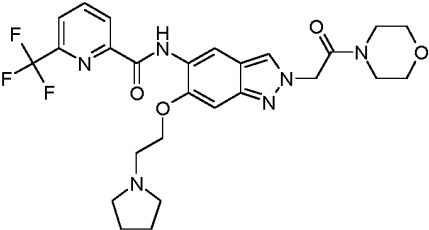
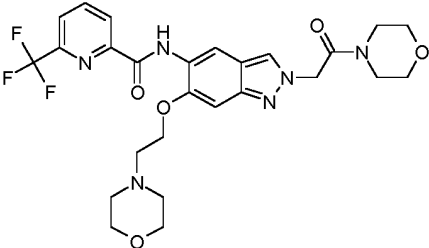
Tabla 20: Ejemplos 304 - 328

Los compuestos de ejemplos se prepararon a partir de N-[6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida y los halogenuros indicados en la tabla según las instrucciones de ensayo generales 3a, 3b o 3c.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado mediante reacción con	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
288	 <p>N-[6-(3-cianopropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	4-bromobutanonitrilo	3a (87 %)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2,21 (quin, 2 H), 2,77 (t, 2 H), 3,43- 3,51(m, 2 H), 3,53- 3,62 (m, 4 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 4,25(t, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,13(s, 1 H),  8,22(dd, 1 H), 8,24- 8,26(m, 1 H), 8,37- 8,45(m, 1 H), 8,45- 8,50 (m, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,55(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,05 min EM (IENpos): m/z = 517 (M+H) <sup>+</sup> .
289	 <p>N-[2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1,1,1-trifluoro-2-yodoetano	3b <sup>[b]</sup> (21 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,43- 3,50(m, 2 H), 3,53- 3,63 (m, 5 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 5,01(d, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 5,43 (s, 2 H),  7,30(s, 1 H), 8,21(d, 1 H), 8,30(s, 1 H), 8,41(t, 1 H), 8,45-8,51(m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,16 min EM (IENpos): m/z = 532 (M+H) <sup>+</sup> .
290	 <p>N-[6-(ciclohexilmetoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(bromometil)ciclohexano	3b (70 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,07- 1,37(m, 6 H), 1,64 - 1,81 (m, 2 H), 1,86 - 2,02 (m, 3 H), 3,42- 3,50(m, 2 H), 3,53- 3,69 (m, 6 H), 3,97 (d, 2 H), 5,39(s, 2 H), 7,08(s, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 2 H), 8,40(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,79(s, 1 H), 10,48(s, 1 H).  EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,40 min EM (IENpos): m/z = 546 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

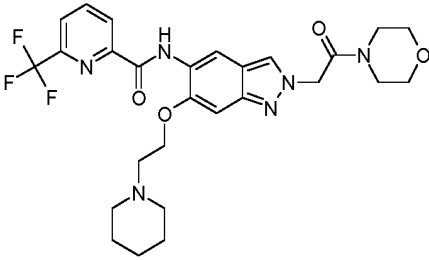
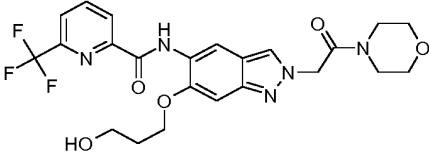
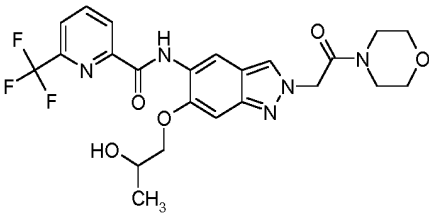
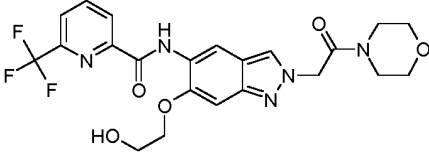
Los compuestos de ejemplos se prepararon a partir de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida y los halogenuros indicados en la tabla según las instrucciones de ensayo generales 3a, 3b o 3c.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado mediante reacción con	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
291	 <p>N-{6-(2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-yodo-2,2-dimetilpropano	3b (22 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,03- 1,21(m, 9 H), 3,39-3,53(m, 2 H), 3,53- 3,73 (m, 6 H), 3,84 (s, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,07(s, 1 H), 8,18- 8,26 (m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,51(d, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 10,47(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,30 min EM (IENpos): m/z = 520 (M+H) <sup>+</sup> .
292	 <p>N-{2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	2-(bromometil) tetrahidrofurano	3b (41%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,70 - 2,00(m, 3 H), 2,05-2,20(m, 1 H), 3,47(d, 2 H), 3,53- 3,68 (m, 7 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 3,77 - 3,89 (m, 1 H), 4,07- 4,22(m, 2 H), 4,22- 4,34(m, 1 H), 5,40(s, 2 H), 7,14(s, 1 H), 8,17-8,29(m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,75(s, 1 H), 10,51(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,07 min EM (IENpos): m/z = 534 (M+H) <sup>+</sup> .
293	 <p>N-{6-(ciclopentibxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	yodociclopentano	3b <sup>[c]</sup> (23%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,67 (dd, 2 H), 1,80 (dd, 2 H), 1,86 - 1,96 (m, 2 H), 1,97 - 2,10 (m, 2 H), 3,47(d, 2 H), 3,54- 3,62 (m, 4 H), 3,65 (d, 2 H), 5,07(t, 1 H), 5,38(s, 2 H), 7,07(s, 1 H), 8,18- 8,24 (m, 2 H), 8,40(t, 1 H), 8,47(d, 1 H), 8,75(s, 1 H), 10,62 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,29 min EM (IENpos): m/z = 518 (M+H) <sup>+</sup> .
294	 <p>N-{6-(cianometoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	bromoacetónitrilo	3b <sup>[d]</sup> (10 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,47(d, 2 H), 3,55- 3,62 (m, 4 H), 3,65 (d, 2 H), 5,39(s, 2 H), 5,44(s, 2 H), 7,31(s, 1 H), 8,23(dd, 1 H), 8,30(s, 1 H), 8,42(d, 1 H), 8,46(s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 10,41(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,01 min EM (IENpos): m/z = 489 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

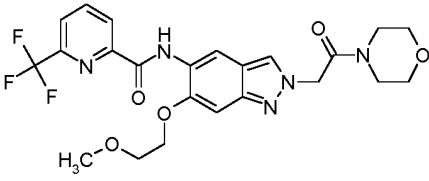
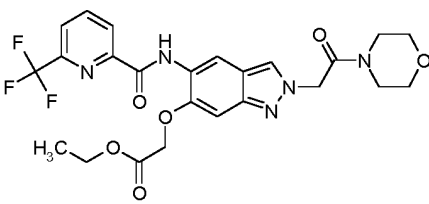
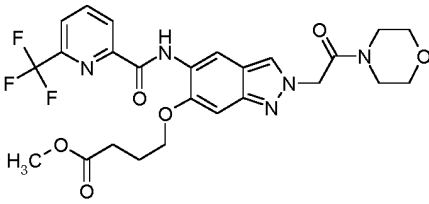
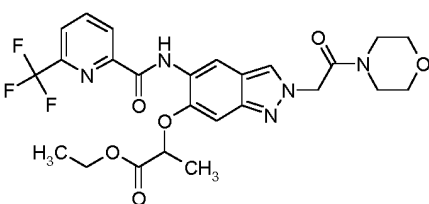
Los compuestos de ejemplos se prepararon a partir de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida y los halogenuros indicados en la tabla según las instrucciones de ensayo generales 3a, 3b o 3c.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado mediante reacción con	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
295	 <p>ácido ((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-il)oxi)acético</p>	ácido bromoacético	3c (9 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,47(d, 2 H), 3,52- 3,71 (m, 6 H), 4,90 (s, 2 H), 5,41(s, 2 H), 7,12(s, 1 H), 8,16-8,29(m, 2 H), 8,40(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 10,58(s, 1 H), 13,20(s. a., 1 H).  EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 0,61 min EM (IENpos): m/z = 508 (M+H) <sup>+</sup> .
296	 <p>N-{6-(ciclobutilmetoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(bromometil) ciclobutano	3a (59 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,82 - 2,04(m, 4 H), 2,09-2,24(m, 2 H), 2,78 - 2,95 (m, 1 H), 3,47(d, 2 H), 3,52-3,73 (m, 6 H), 4,15(d, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,10(s, 1 H), 8,16 - 8,28 (m, 2 H), 8,40(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).  EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,32 min EM (IENpos): m/z = 518 (M+H) <sup>+</sup> .
297	 <p>N-{2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidin a	3a (54 %)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,65 (dt, 4 H), 2,57(s. a., 4 H), 2,97 (t, 2 H), 3,42-3,50(m, 2 H), 3,54- 3,61 (m, 4 H), 3,61 - 3,68 (m, 2 H), 4,28(t, 2 H), 5,39(s, 2 H), 7,13(s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,75(s, 1 H), 10,58(s, 1 H).  EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,77 min EM (IENpos): m/z = 547 (M+H) <sup>+</sup> .
298	 <p>N-{6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	clorhidrato de 4-(2-cloroetil) morfolina	3a (64%)	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , señales seleccionadas): δ = 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,43-3,51(m, 2 H), 3,51- 3,62 (m, 8 H), 3,62 - 3,69 (m, 2 H), 4,31(t, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 8,18- 8,26 (m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,57(s, 1 H).  EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,75 min EM (IENpos): m/z = 563 (M+H) <sup>+</sup> .



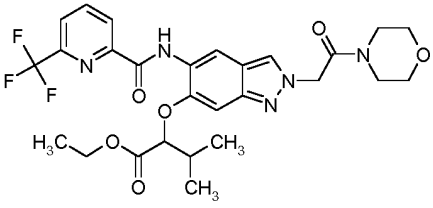
(continuación)

Los compuestos de ejemplos se prepararon a partir de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida y los halogenuros indicados en la tabla según las instrucciones de ensayo generales 3a, 3b o 3c.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado mediante reacción con	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
299	 <p>N-{2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina	3a (72%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , señales seleccionadas): δ = 1,29- 1,40(m, 2 H), 1,40-1,53(m, 4 H), 2,73 (s, 1 H), 2,84 (t, 2 H), 3,42- 3,51(m, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 4,27(t), 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,14(s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,41(t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,58(s, 1H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,83 min EM (IENpos): m/z = 561 (M+H) <sup>+</sup> .
300	 <p>N-{6-(3-hidroxiopropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	(3-bromopropoxi)( <i>terc</i> -butil)dimetilsilano	3a (72 %) [f] (49%)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,93 - 2,08(m, 2 H), 3,43-3,52(m, 2 H), 3,52- 3,77 (m, 8 H), 4,24(t), 2 H), 4,59(t), 1 H), 5,40(s, 2 H), 7,10(s, 1 H), 8,17- 8,25(m, 2 H), 8,36-8,44(m, 1 H), 8,45-8,50 (m, 1 H), 8,75(s, 1 H), 10,64 (s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 0,97 min EM (IENpos): m/z = 508 (M+H) <sup>+</sup> .
301	 <p>N-{6-(2-hidroxiopropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	[(1-bromopropan-2-il)oxi] ( <i>terc</i> -butil)dimetilsilano	3a (66 %) [f] (46 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,32(d, 3 H), 3,42- 3,51(m, 2 H), 3,51- 3,61 (m, 4 H), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 3,86 - 3,95 (m, 1 H), 4,05- 4,16(m, 2 H), 4,96 (d, 1 H), 5,40(s, 2 H), 7,09(s, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 2 H), 8,35-8,44(m, 1 H), 8,44- 8,52(m, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,54(s, 1 H). EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 0,98 min EM (IENpos): m/z = 508 (M+H) <sup>+</sup> .
302	 <p>N-{6-(2-hidroxi-etoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	<i>terc</i> -butil(2-yodetoxi)dimetilsilano	3a (52 %) [f] (77 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,89 (c, 2 H), 4,20(t, 2 H), 4,89 (t, 1 H), 5,40(s, 2 H), 7,12(s, 1 H), 8,21(dd, 1 H), 8,24(s, 1 H), 8,35-8,44(m, 1 H), 8,44- 8,49(m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 10,66 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 0,84 min EM (IENpos): m/z = 494 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

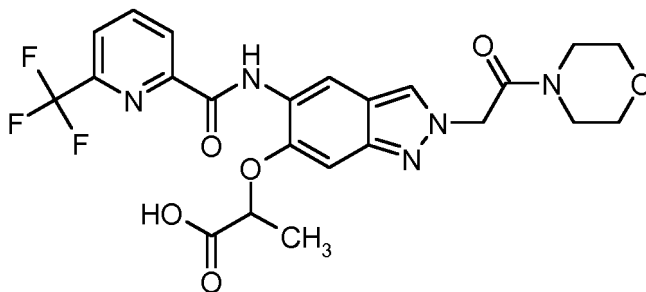
Los compuestos de ejemplos se prepararon a partir de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida y los halogenuros indicados en la tabla según las instrucciones de ensayo generales 3a, 3b o 3c.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado mediante reacción con	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
303	 <p>N-{6-(2-metoxietoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida</p>	1-bromo-2-metoxietano	3b <sup>[h]</sup> (27 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3,36(s, 3 H), 3,42- 3,51(m, 2 H), 3,54- 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,69 (m, 2 H), 3,82 (dd, 2 H), 4,30(dd, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,13(s, 1 H), 8,20- 8,25(m, 2 H), 8,37-8,44(m, 1 H), 8,45- 8,50 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 10,58(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,01 min EM (IENpos): m/z = 508 (M+H) <sup>+</sup> .
304	 <p>{2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il}oxi)acetato de etilo</p>	bromoacetato de etilo	3b <sup>[h]</sup> (59 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,21(t, 3 H), 3,42- 3,50(m, 2 H), 3,52- 3,62 (m, 4 H), 3,63 - 3,68 (m, 2 H), 4,20(c, 2 H), 5,02(s, 2 H), 5,41(s, 2 H), 8,22(dd, 1 H), 8,26(s, 1 H), 8,36- 8,45(m, 1 H), 8,46-8,51(m, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,56(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,05 min EM (IENpos): m/z = 536 (M+H) <sup>+</sup> .
305	 <p>4-({2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il}oxi)butanoato de metilo</p>	4-bromobutanoato de metilo	3b <sup>[h]</sup> (46 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2,07- 2,23(m, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 3,40- 3,51(m, 2 H), 3,59(s, 3 H), 3,53- 3,63 (m, 4 H), 3,65 (s. a., 2 H), 4,19(t, 2 H), 5,40(s, 2 H), 7,08(s, 1 H), 8,21(dd, 1 H), 8,23(s, 1 H), 8,34- 8,52(m, 1 H), 8,40(t, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,58(s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,05 min EM (IENpos): m/z = 550 (M+H) <sup>+</sup> .
306	 <p>2-({2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il}oxi)propanoato de etilo</p>	2-bromopropanoato de etilo	3b <sup>[h]</sup> (46 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,13(t, 3 H), 1,68 (d, 3 H), 3,43- 3,52(m, 2 H), 3,53-3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,69 (m, 2 H), 4,13(c, 2 H), 5,28(c, 1 H), 5,40(s, 2 H), 7,07(s, 1 H), 8,22(dd, 1 H), 8,26(s, 1 H), 8,38-8,44(m, 1 H), 8,46- 8,51(m, 1 H), 8,75(s, 1 H), 10,81 (s, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,12 min EM (IENpos): m/z = 550 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Los compuestos de ejemplos se prepararon a partir de N-{6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida y los halogenuros indicados en la tabla según las instrucciones de ensayo generales 3a, 3b o 3c.				
Ej. n.º	Estructura/Nombre	Preparado mediante reacción con	* véase leyenda	RMN de <sup>1</sup> H / EM-CL
307	 <p>etil-3-metil-2-((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il)oxi)butanoato</p>	2-bromopropanoato de etilo	3b <sup>[h]</sup> (51 %)	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,09- 1,18(m, 9 H), 2,38(d, 1 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 3,53- 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,67 (m, 2 H), 4,16(c, 2 H), 4,99 (d, 1 H), 5,40(s, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 8,22(dd, 1 H), 8,26(s, 1 H), 8,42(t), 1 H), 8,50- 8,54(m, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 10,53- 10,56(m, 1 H). EM-CL (procedimiento A3): Rt = 1,24 min EM (IENpos): m/z = 578 (M+H) <sup>+</sup> .
<p>* Preparado según la instrucción indicada, entre paréntesis está indicado el rendimiento en %</p> <p>[a]: después de 60 minutos se añadió de nuevo 1 equivalente del halogenuro y se agitó durante otros 60 minutos a 120 °C en el microondas.</p> <p>[b]: el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa.</p> <p>[c]: el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa según el procedimiento P5 (gradiente: 0 - 15 min 30 - 70 % de B).</p> <p>[d]: La mezcla de reacción se puso sobre agua, el precipitado se aspiró y se lavó con éter de dietilo. el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa según el procedimiento P5 (gradiente: 0 - 15 min 15 - 55 % de B).</p> <p>[e]: el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa según el procedimiento P5 (gradiente: 0 - 15 min 15 - 55 % de B).</p> <p>[f]: la siguiente instrucción se usó para la desprotección del intermedio alquilado (el 2º rendimiento indicado en la tabla en porcentaje se refiere a la desprotección): 1 equivalente del intermedio protegido con sililo se disolvió en tetrahidrofurano, se mezcló con 3 equivalentes de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y se agitó durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua, se aspiró y precipitó lo producido, se lavó con agua y se secó en la estufa de secado a 50 °C al vacío.</p> <p>[g]: se añadieron a un 0,1 equivalentes de yoduro de potasio a la mezcla de reacción.</p> <p>[h]: el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBrigde C18 5 µm 100x30 mm).</p>				

**Ejemplo 308**

ácido 2-((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il)oxi)propanoico

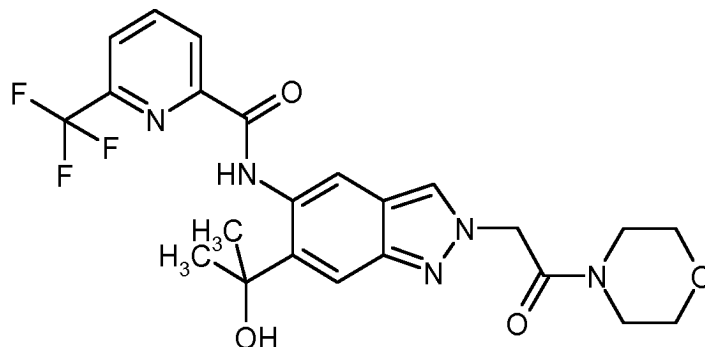


- 5 De forma análoga al intermedio 4-1 se disolvieron 50 mg (0,09 mmol) de 2-((2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il)oxi)propanoato de etilo (ejemplo 306) en 0,5 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con una solución de 11 mg (0,45 mmol) de hidróxido de litio monohidratado en 164 µl de agua y se agitó durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró, se mezcló con dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBrigde C18 5 µm 100x30 mm). Se obtuvieron 7 mg (15 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 0,67 min  
EM (IENpos): m/z = 522 (M+H)<sup>+</sup>.  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,64 (d, 3 H), 3,46(s. a., 2 H), 3,58(s. a., 4 H), 3,64 (d, 2 H), 4,99 (d, 1 H),

5,38(s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 8,15- 8,25(m, 2 H), 8,35-8,45(m, 1 H), 8,45-8,51(m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

### Ejemplo 309

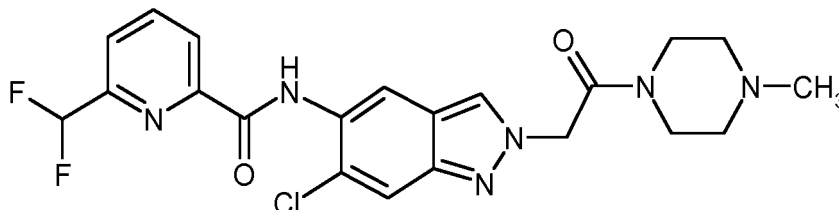
N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



- 5 A una mezcla de 250 mg (0,69 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermedio 14-11) y 0,59 ml de N,N-diciclohexilmetilamina en 1,5 ml en THF se añadieron 536 mg (4 equivalentes) de 2-bromo-1-(morfolin-4-il)etanona y se agitó la mezcla a 70 °C durante una noche. Se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina acuosa saturada, se filtró a través de un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano / metanol). Se obtuvieron 46 mg (14 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,62 (s, 6H), 3,46(d, 3H), 3,42 - 3,69 (m), 5,45(s, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,54(s, 1H), 8,15(dd, 1H), 8,25(s, 1H), 8,36(t, 1H), 8,45(d, 1H), 8,73 (s, 1H), 12,35(s, 1H).  
EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 0,99 min (UV-TIC), masa hallada 491,00.

### Ejemplo 310

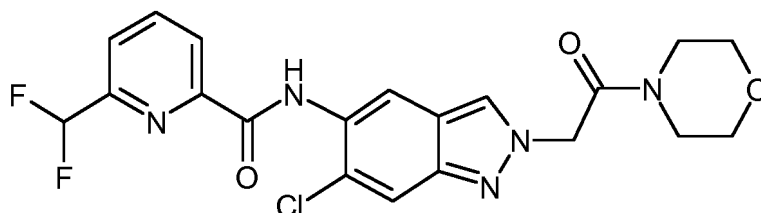
- 15 N-[6-cloro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(difluorometil)piridin-2-carboxamida



- 98 mg (0,32 mmol) de 2-(5-amino-6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (intermedio 6-21) y 82 mg de ácido 6-(difluorometil)piridin-2-carboxílico se dispusieron en 3,0 ml de THF, se añadieron 49 mg de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 121 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,13 ml de trietilamina y se agitó durante 19,5 h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se retiró mediante filtración el sólido producido, se lavó dos veces con agua y tres veces con éter de dietilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 129 mg del compuesto del título.
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,21(s, 3H), 2,25- 2,42(m, 4H), 3,42- 3,59(m, 4H), 5,50(s, 2H), 7,14(t, 1H), 7,91(s, 1H), 8,02(dd, 1H), 8,29- 8,44(m, 3H), 8,64 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).
- 25 EM-UPLC (procedimiento A2): Rt = 1,06 min (UV-TIC), masa hallada 462,00.

### Ejemplo 311

N-[6-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(difluorometil)piridin-2-carboxamida



- 30 De forma análoga a la preparación del ejemplo 310 se hicieron reaccionar 137 mg de 2-(5-amino-6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-(morfolin-4-il)etanona (intermedio 6-22) con 70 mg de ácido 6-(difluorometil)piridin-2-carboxílico en 68 h a temperatura ambiente. Se mezcló con agua, se aspiró el sólido, se lavó con acetona, agua y éter de dietilo y se secó

al vacío. Se obtuvieron 91 mg del compuesto del título.

EM-UPLC (procedimiento A1): Rt = 1,06 min (UV-TIC), masa hallada 449,00.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 3,42 - 3,68 (m, 8H), 5,50(s, 2H), 7,90(s, 1H), 8,01(dd, 1H), 8,29- 8,36(m, 2H), 8,41(d, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,59(s, 1H).

## 5 Valoración de la eficacia fisiológica

Se puede mostrar la eficacia *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención en los siguientes ensayos:

### ensayo de Irak4 cinasa

La actividad inhibidora de Irak4 de las sustancias de acuerdo con la invención de la presente invención se midió en el ensayo de Irak4 TR-FRET descrito en los siguientes párrafos (TR-FRET = Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer).

La proteína de fusión recombinante de GST (Glutación-S-Transferasa N terminal) e Irak4 humana, expresada en células de insecto infectadas por baculovirus (Hi5, BTI-TN-5B1-4, línea celular adquirida en Invitrogen, n.º de catálogo B855-02) y purificada mediante cromatografía de afinidad, se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el péptido biotinilado biotina -Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG (extremo C en forma de amida), que se puede adquirir por ejemplo en la empresa Biosyntan GmbH (Berlín-Buch).

Para el ensayo se prepararon 11 concentraciones distintas del intervalo de 20  $\mu\text{M}$  a 0,073 nM de una solución 2 mM de la sustancia de ensayo en DMSO. 50 nl de la respectiva solución se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2  $\mu\text{l}$  de una solución de Irak4 en tampón de ensayo [HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, ditiotritol 1,0 mM, ortovanadato de sodio activado 30  $\mu\text{M}$ , 0,1 % (p/v) de gama globulina bovina (BGG) 0,04 % (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min, para posibilitar una preunión de las sustancias a la enzima antes de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3  $\mu\text{l}$  de una solución de adenosina trifosfato (ATP, 1,67 mM =concentración final en volumen de ensayo de 5  $\mu\text{l}$  es 1 mM) y sustrato peptídico (0,83  $\mu\text{M}$  =concentración final en 5  $\mu\text{l}$  de volumen de ensayo es 0,5  $\mu\text{M}$ ) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante el tiempo de reacción de 45 min a 22 °C. La concentración de Irak4 se adaptó a la respectiva actividad de la enzima y se ajustó de tal modo que el ensayo trabajó en el intervalo lineal. Las concentraciones típicas se encontraban en el orden de magnitudes de aproximadamente 0,2 nM. La reacción se detuvo mediante la adición de 5  $\mu\text{l}$  de una solución de reactivos de detección de TR-FRET [estreptavidina XL665 0,1  $\mu\text{M}$  (Cisbio Bioassays; Francia, n.º de catálogo 610SAXLG) y anticuerpo antifososerina 1,5 nM [Merck Millipore, "STK Antibody", n.º de catálogo 35-002] y anticuerpo anti IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 0,6 nM (Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, como alternativa se puede usar un anticuerpo anti IgG de ratón marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays) en solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, 0,4 % [p/v] de albúmina sérica bovina [BSA] en HEPES 25 mM pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C, para posibilitar la formación de un complejo del sustrato fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. A continuación se evaluó la cantidad del sustrato fosforilado mediante una medición de la transferencia de energía de resonancia de anticuerpo anti IgG de ratón marcado con quelato de europio a la estreptavidina XL665. Para esto se midieron en un aparato de medición de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer), las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm. La relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomaron como medida para la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin sustancia de ensayo = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero ninguna enzima = 100 % de inhibición). Habitualmente, las sustancias de prueba se ensayan en las mismas placas de microtitulación con 11 concentraciones distintas en el intervalo de 20  $\mu\text{M}$  a 0,073 nM (20  $\mu\text{M}$ , 5,7  $\mu\text{M}$ , 1,6  $\mu\text{M}$ , 0,47  $\mu\text{M}$ , 0,13  $\mu\text{M}$ , 38 nM, 11 nM, 3,1 nM, 0,89 nM, 0,25 nM y 0,073 nM). Las series de dilución se prepararon antes del ensayo (de 2 mM a 7,3 nM en 100 % de DMSO) mediante diluciones seriadas. Se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> con un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 21: valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de ejemplo en el ensayo de IRAK4 cinasa

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
1	111
2	253
3	4012
4	237
5	662
6	26
7	29
8	32

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
9	90
10	40
11	7
12	38
13	62
14	1913
15	172
16	134

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
17	83
18	2611
19	33
20	126
21	536
22	158
23	628
24	521

# ES 2 677 996 T3

(continuación)

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nM]
25	532
26	1615
27	177
28	83
29	273
30	961
31	1271
32	501
33	25
34	11
35	56
36	18
37	88
38	104
39	237
40	827
41	107
42	151
43	67
44	190
45	160
46	3
47	2
48	4
49	10
50	19
51	30
52	17
53	20
54	51
55	72
56	77
57	28
58	63
59	75
60	207
61	649
62	165
63	62
64	33
65	12
66	2
67	4
68	5
69	6
70	21
71	14
72	1043
73	731

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nM]
74	175
75	56
76	630
77	189
78	6919
79	78
80	206
81	652
82	38
83	929
84	616
85	732
86	95
87	196
88	566
89	274
90	45
91	312
92	667
93	498
95	638
96	425
97	224
98	281
99	170
100	772
101	638
102	242
103	37
104	830
105	475
106	979
107	190
108	101
109	16
110	93
111	27
112	92
113	20
114	537
115	817
116	270
117	47
118	528
119	31
120	814
121	127
122	189
123	850

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nM]
124	547
125	442
126	821
127	348
128	568
129	434
130	661
131	810
132	381
133	224
134	623
135	882
136	344
137	779
138	549
139	540
140	539
141	600
142	695
143	338
144	616
145	891
146	889
147	868
148	930
149	722
150	905
151	736
152	756
153	227
154	321
155	746
156	707
157	690
158	799
159	612
160	463
161	348
162	358
163	388
164	776
165	969
166	507
167	292
168	268
169	511
170	625
171	421
172	455

# ES 2 677 996 T3

(continuación)

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
173	606
174	422
175	578
176	965
177	599
178	245
179	157
180	275
181	662
182	352
183	317
184	313
185	546
186	748
187	383
188	412
189	994
190	652
191	917
192	460
193	463
194	413
195	612
196	434
197	528
198	361
199	284
200	531
201	99
202	142
203	27
204	91
205	53
206	60
207	12
208	37
209	29
210	32
211	53
212	366
213	980
214	787
215	959
216	421
217	5
218	8
219	4
220	13

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
221	4
222	4
223	471
224	338
225	312
226	603
227	709
228	28
229	60
230	638
231	888
232	49
233	553
234	171
235	45
236	12
237	233
238	7
239	533
240	117
241	33
242	108
243	127
244	49
245	506
246	1672
247	742
248	20
249	135
250	278
251	222
252	285
253	24
254	18
255	8
256	52
257	51
258	195
259	55
260	32
261	16
262	113
263	314
264	10
265	44
266	355
267	29
268	74

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
269	97
270	49
271	35
272	9
273	158
274	29
275	87
276	29
277	20
278	42
279	7143
280	103
281	105
282	120
283	32
284	63
285	28
286	100
287	25
288	15
289	9
290	39
291	18
292	15
293	6
294	20
295	3370
296	8
297	381
298	53
299	722
300	4
301	15
302	16
303	48
304	20
305	41
306	197
307	1384
308	1753
309	25
310	28
311	31

**Excreción de TNF -α en células THP-1**

Con ayuda de este ensayo se pudieron ensayar las sustancias con respecto a su capacidad de inhibir la excreción a TNF-α (factor de necrosis tumoral alfa) en células THP-1 (línea celular de leucemia aguda monocítica humana). El TNF-α es una citocina, que interviene en procesos inflamatorios. La excreción de TNF-α en esta prueba se desencadena por la incubación con lipopolisacárido bacteriano (LPS).

Las células THP-1 se mantienen en cultivo celular en suspensión continuo [medio RPMI 1460 con L-Glutamax (Gibco, n.º de catálogo 61870-044) complementado con suero fetal bovino (FCS) 10 % (Invitrogen, n.º de catálogo 10082-147), 1 % de penicilina/estreptomicina (Gibco BRL, n.º de catálogo 15140-114)] y no debería superar una concentración celular de 1x10<sup>6</sup> células/ml.

El ensayo se realizó en medio de cultivo celular (medio (RPMI 1460 con L-Glutamax complementado con FCS 10 %).

En cada caso 2-2,5 µl de la suspensión celular (se corresponde a 4000 células) se dispensaron por pocillo en una placa de ensayo de 384 pocillos (Greiner, n.º de catálogo 784076), en la que se encontraron en cada caso 40-50 nl de sustancia disueltos en 100 % de DMSO. En este caso se emplearon en cada caso 10 concentraciones distintas en el intervalo de 20 µM a 0,073 nM por sustancia. Las células se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación se dispensaron 2-2,5 µl por pocillo de LPS 0,1 µg/ml de (Sigma, *Escherichia coli* 055:B5, n.º de catálogo L5418) disueltos en medio de cultivo celular (concentración final 0,05 µg/ml). Como controles neutros se trataron células con LPS 0,05 µg/ml y el 1 % de DMSO y como control de inhibidor se trataron solo con 1 % de DMSO.

Las placas se centrifugan durante 30 s a 80 g y se incuban durante 17 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> y 95 % de humedad del aire. Para la determinación de la cantidad de TNF-α se usó el kit de detección de TNF-alfa HTRF (Cisbio, n.º de catálogo 62TNFPEB/C). Para esto se añadieron en cada caso 2 µl de la solución de detección, compuesta de conjugado anti-TNF-α-XL665 y conjugado anti-TNF-α-criptato disuelto según las instrucciones del fabricante en el tampón de reconstitución, para el ensayo de HTRF (fluorescencia como resolución en el tiempo homogénea).

Después de la adición se incubó o bien durante 3 h a temperatura ambiente o durante una noche a 4 °C. A continuación, las señales se leyeron con un aparato de medición apto para HTRF tal como el BMG PheraStar a 620/665 nm.

El efecto de las sustancias se expresa como relación entre control neutro y el inhibidor en porcentaje. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 22: valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de ejemplo con respecto a la excreción de TNF-α en células THP-1

Tabla 22:

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [µM]	Ejemplo	CI <sub>50</sub> [µM]	Ejemplo	CI <sub>50</sub> [µM]
1	0,63	23	5,56	47	0,39
2	1,97	24	6,53	48	0,59
3	≥20,0*	25	12,14	49	≥20,0*
4	4,72	26	13,9	50	0,86
5	11,53	27	7,31	51	0,45
6	0,34	28	18,43	52	2,12
7	0,46	29	18,56	53	≥20,0*
8	0,6	30	19,19	54	0,48
9	0,56	31	≥20,0*	55	0,49
10	1,3	32	13,52	56	0,82
11	1,27	33	1,02	57	3,53
12	2,0	34	0,31	58	2,72
13	0,76	35	0,47	59	1,22
14	18,24	36	0,19	60	19,2
15	19,47	37	0,74	61	≥20,0*
16	10,4	38	1,87	62	≥20,0*
17	1,55	39	8,47	63	4,98
18	2,9	40	6,33	64	0,63
19	4,36	41	1,13	65	0,7
20	≥20,0*	42	2,09	66	0,41
21	4,71	43	0,52	67	0,56
22	1,12	44	1,1	68	0,42
		45	0,84	69	3,16
		46	0,83	70	0,4



ES 2 677 996 T3

(continuación)

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [μM]
71	0,46
72	≥20,0*
73	15,85
74	2,7
75	0,79
76	10,2
77	18,88
78	2,92
79	2,4
80	17,61
81	4,66
82	0,82
83	≥20,0*
84	5,46
85	≥20,0*
86	3,7
87	3,37
88	3,88
89	5,18
90	0,42
91	4,76
92	11,76
93	16,02
95	12,89
96	5,49
97	14,03
98	≥20,0*
99	1,46
100	5,46
101	8,09
170	13,7
171	7,55
172	18,92
173	16,12
174	5,2
175	16,36
176	11,34
177	9,03
178	5,31
179	10,28
180	6,95
181	11,8
182	11,59
183	10,79
184	9,67
185	≥20,0*
186	11,9
187	8,75
188	7,74

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [μM]
189	19,17
190	18,08
191	≥20,0*
192	14,68
193	19,24
194	14,51
195	≥20,0*
196	13,1
197	≥20,0*
198	15,09
199	≥20,0*
200	≥20,0*
201	1,68
202	4,59
203	0,63
136	7,3
137	≥20,0*
138	12,94
139	10,81
140	6,89
141	≥20,0*
142	≥20,0*
143	12,51
144	≥20,0*
145	18,22
146	17,54
147	19,01
148	≥20,0*
149	17,12
150	17,49
151	17,6
152	11,43
153	5,97
154	7,22
155	14,26
156	9,39
157	19,3
158	17,85
159	9,87
160	10,27
161	13,67
162	≥20,0*
163	12,61
164	15,1
165	7,75
166	10,0
167	11,25
168	≥20,0*
169	9,23

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [μM]
102	0,82
103	0,69
104	10,65
105	-
106	11,25
107	≥20,0*
108	5,69
109	2,17
110	0,52
111	0,42
112	5,35
113	0,66
114	≥20,0*
115	≥20,0*
116	13,05
117	6,51
118	6,95
119	4,61
120	18,3
121	17,28
122	2,9
123	11,89
124	7,26
125	10,55
126	13,82
127	9,78
128	11,57
129	1,41
130	9,07
131	≥20,0*
132	4,38
133	3,7
134	10,87
135	10,86
204	1,25
205	0,94
206	0,75
207	4,58
208	0,55
209	1,47
210	3,57
211	12,02
212	15,22
213	18,81
214	17,19
215	≥20,0*
216	8,51
217	0,33
218	0,24

(continuación)

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [μM]
219	0,13
220	0,33
221	0,26
222	0,22
223	15,34
224	12,25
225	2,36
226	4,96
227	19,82
228	2,45
229	1,18
230	13,82
231	16,34
232	1,22
233	≥20,0*
234	14,66
235	3,36
236	0,7
237	19,1
238	1,16
239	≥20,0*
240	2,87
241	0,64
242	0,57
243	6,89
244	0,88
245	14,66
246	≥20,0*
247	≥20,0*
248	1,27
249	1,06
250	≥20,0*
251	≥20,0*

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [μM]
252	≥20,0*
253	0,67
254	0,31
255	0,34
256	≥20,0*
257	no determinado
258	≥20,0*
259	1,58
260	0,89
261	≥20,0*
262	2,18
263	≥20,0*
264	0,27
265	0,74
266	no determinado
267	≥20,0*
268	2,13
269	0,90
270	0,45
271	0,86
272	0,55
273	3,99
274	0,68
275	3,50
276	0,53
277	0,41
278	0,91
279	≥20,0*
280	≥20,0*
281	≥20,0*
282	0,23
283	1,09
284	0,97

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [μM]
285	0,61
286	0,99
287	0,60
288	0,46
289	0,73
290	9,63
291	≥20,0*
292	0,82
293	0,53
294	no determinado
295	≥20,0*
296	0,32
297	≥20,0*
298	≥20,0*
299	≥20,0*
300	0,21
301	0,44
302	0,46
303	0,41
304	5,00
305	7,04
306	2,84
307	19,47
308	≥20,0*
309	0,45
310	0,27
311	0,20

\*: valor de CI<sub>50</sub> determinable máximo a causa de limitaciones de ensayo

### Producción de citocina inducida por LPS (lipopolisacáridos) *in vitro* en PBMC (células mononucleares de sangre periférica) humanas

- 5 El efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la producción de citocina inducida en PBMC humana se examinó. En este caso se realizó la inducción de la producción de citocina por LPS, un ligando de TLR4, que conduce a la activación de la vía de señalización mediada por IRAK4. La obtención de PBMC humana se realizó a partir de sangre completa humana anticoagulada. Para esto se dispusieron en tubos de Leucosep 15 ml de Ficoll-Paque (Biochrom, n.º de catálogo L6115) y se añadieron 20 ml de sangre humana. Después de la centrifugación de la sangre a 800 g durante 15 min a temperatura ambiente se retiró plasma inclusive los trombocitos y se desechó.
- 10 La PBMC se traspasaron a tubos de centrifugación y se rellenaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato) (Gibco, n.º de cat 14190). La suspensión celular se centrifugó durante 10 min a temperatura ambiente a 250 g y se desechó el sobrenadante. La resuspensión de las PBMC se produjo en medio completo (RPMI 1640, sin L-glutamina (PAA, n.º de catálogo E15-039), 10 % de FCS; 50 U/ml de penicilina, estreptomycinina 50 μg/ml (PAA, n.º de catálogo P11-010) y el 1 % de L-glutamina (Sigma, n.º de catálogo G7513)).
- 15 También el ensayo se realizó en medio completo. Las PBMC se sembraron en placas de 96 pocillos con una densidad celular de 2,5x10<sup>5</sup> células/pocillo. Los compuestos de acuerdo con la invención se diluyeron en serie en un volumen constante del 100 % de DMSO y se emplearon en el ensayo con 8 concentraciones distintas en el intervalo de 10 μM a 3 nM de tal modo, que la concentración final de DMSO ascendió al 0,4 % de DMSO. Las células se preincubaron con ello durante 30 min antes de la simulación en sí. Para la inducción de la secreción de citocina se
- 20

realizó una estimulación con LPS 0,1 µg/ml de (Sigma, n.º de catálogo L4516) durante 24 horas. La determinación de la viabilidad celular se realizó mediante el uso del ensayo luminiscente CellTiter-Glo (Promega, n.º de catálogo G7571 (G755/G756A)) según la instrucción del fabricante. La determinación de la cantidad de TNF-α secretado en el sobrenadante de cultivo celular se realizó mediante el kit de cultivo tisular 9-Plex proinflamatorio humano (MSD, n.º de catálogo K15007B) según la instrucción del fabricante. A modo de ejemplo se menciona el compuesto del ejemplo 1 con una actividad entre 1 y 10 µM y los compuestos de ejemplo 47, 64 y 71 con una actividad ≤ 1 µM.

#### Actividad de indicador de NNF-kB asociado a tumor *in vitro*

Se examinó el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención en la vía de señalización de NF-kB en líneas celulares de DLBCL (linfoma de linfocitos B macrocítico difuso) humano. TMD-8, HBL-1, U2932, HT y WSU-DLCL2 se transdujeron de forma estable con una construcción de indicador de NF-kB lentivírico (Cignal Lenti NPkB Reporter (luc) Kit: CLS-013L, Qiagen) y se generaron por ello líneas celulares de indicador TMD-8-NF-kB-luc, HBL-1-NF-kB-luc, U2932-NF-kB-luc, HT-NF-kB-luc y WSU-DLCL2-NF-kB-luc. 10.000 células se traspararon a una cavidad de 30 µl en medio de cultivo ((RPMI (Biochrom, n.º de catálogo FG 1215), 20 % de FCS (Biochrom, n.º de catálogo S 0615)) o en medio RPMI 1640 complementado con el 10 % de FCS en una placa de 384 cavidades (Perkin Elmer, blanco) y se incubaron durante una noche a 37 °C. Después de 24 h, las células se trataron con sustancias de ensayo y se incubaron durante 6 h y 24 h a 37 °C. Las sustancias de ensayo se añadieron en una dilución de 7 veces en solitario o como combinación de dos sustancias de ensayo de distintas concentraciones (relación de sustancia 1 y sustancia 2: 1:0, 0,85:0,15; 0,7:0,3; 0,5:0,5; 0,3:0,7; 0,15:0,85; 0:1) mediante un dispensador HP D300 Digital a las células. Como control, las células se trataron con vehículo (DMSO). Después de 6 h y 24 h, las células se trataron con 30 µL/cavidad de solución One-Glo (Promega, n.º de catálogo E6110), se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente y la luminiscencia se midió mediante un VICTOR V (Perkin Elmer), para determinar la actividad de indicador de NF-KB al final de tratamiento. La influencia porcentual de la actividad de indicador NF-KB y los valores de CI<sub>50</sub> derivados de los mismos se determinaron para cada sustancia de ensayo. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

A modo de ejemplo se menciona el compuesto de ejemplo 289 con una actividad entre 1 y 10 µM en las líneas celulares TMD-8-NF-kB-luc, HBL-1-NF-kB-luc, U2932-NF-kB-luc y WSU-DLCL2-NF-kB-luc

#### Secreción asociada a tumor *in vitro* de interleucina 6 e interleucina 10

Se examinó el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la secreción de interleucina 6 e interleucina 10 en células de TMD-8 DLBCL humanas. Se sembraron 15.000 células/cavidad en 100 µl de medio de cultivo fresco ((RPMI (Biochrom, n.º de catálogo FG 1215), 20 % de FCS (Biochrom, n.º de catálogo S 0615)) en una placa de 96 cavidades (Perkin Elmer). Las sustancias de ensayo se añadieron en una dilución de 7 veces mediante un dispensador HP D300 Digital a las células y se incubaron durante 24 h. Después del final del tiempo de incubación se recogieron los sobrenadantes y se determinó la concentración de interleucina mediante el kit de Elisa de IL-6/IL-10 humana, (Life Technologies, n.º de catálogo KHC0062, KHC0101) según las instrucciones del fabricante. Se determinó la influencia porcentual de la secreción de interleucina para cada sustancia de ensayo.

A modo de ejemplo se menciona el compuesto de ejemplo 289 con una actividad entre 1 y 10 µM sobre la secreción de interleucina 6 e interleucina 10.

Se puede mostrar la idoneidad de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades tumorales así como enfermedades oftalmológicas tales como AMD (degeneración macular asociada a la edad) húmeda en los siguientes modelos animales:

#### Modelo de inflamación mediada por TLR *in vivo*

Los compuestos de acuerdo con la invención se examinaron en un modelo de inflamación mediado por TLR *in vivo* con respecto a su eficacia *in vivo*. Este modelo mecanístico muestra en particular el efecto potencial de los compuestos de acuerdo con la invención sobre enfermedades mediadas por TLR4, ya que se usó un modelo de inflamación mediado por LPS. En este caso se dividieron ratones Balb/c hembra (de aproximadamente 8 semanas de edad; Charles River Laboratories, Alemania) en grupos de en cada caso 5 animales. El grupo de control se trató con el vehículo, en el que se disolvió la sustancia (vehículo de sustancia), al igual que con el vehículo, en el que se disolvió LPS. Aparte de los grupos de tratamiento con sustancia se administró también al grupo de control positivo en cada caso 0,2 mg LPS/kg de peso corporal (Sigma, n.º de catálogo L4391) (lipopolisacáridos de *E. coli* 0111:B4) por vía intraperitoneal (i.p.). El grupo de control positivo obtuvo además el vehículo de sustancia que se ha descrito anteriormente. La administración de sustancias se realizó por vía oral 8 horas antes de la inducción de la inflamación por la administración de LPS. Para examinar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la inflamación, en los animales se produjo después de 1,5 horas la extracción de sangre final. La determinación de la concentración de determinadas citocinas se realizó en plasma mediante el uso del kit de cultivo tisular Mouse ProInflammatory 7-Plex (MSD, n.º de catálogo K15012B) según la instrucción del fabricante. La Figura 1 muestra la cantidad de TNF-α en plasma, que en comparación con la concentración inducida por LPS por la administración del compuesto de ejemplo 64 está reducida de forma dependiente de la dosis.

**Modelo de inflamación mediado por IL-1 $\beta$  *in vivo***

Para detectar la eficacia potencial de los compuestos de acuerdo con la invención en enfermedades mediadas por IL-1 $\beta$ , se administró a ratones Balb/c hembra (de aproximadamente 8 semanas, Charles River Laboratories, Alemania) IL-1 $\beta$  por vía i.p. y se examinó el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la secreción de citocina mediada por IL-1 $\beta$ . El tamaño del grupo ascendió en cada caso a 5 animales. El grupo de control se trató con los vehículos que se emplearon para la solución de la sustancia y de la IL-1 $\beta$ . Se administró a los grupos de tratamiento con sustancia y el grupo de control positivo en cada caso 90  $\mu$ g de IL-1 $\beta$ /kg de peso corporal (R&D, n.º de catálogo 401-ML/CF) i.p. La sustancia o su vehículo en el grupo de control positivo se administró 4 horas antes de la administración de IL-1 $\beta$ . La determinación de TNF- $\alpha$  en plasma después de la extracción de sangre final se realizó 2 horas después de la administración de la IL-1 $\beta$  mediante el kit de cultivo tisular Mouse ProInflammatory 7-Plex (MSD, n.º de catálogo K15012B) según la instrucción del fabricante. La administración de IL-1 $\beta$  conduce a una concentración aumentada de TNF- $\alpha$  en plasma, que se inhibe mediante tratamiento con el compuesto de ejemplo 64. Esto se aclara mediante la Figura 2.

**Modelo de retinopatía *in vivo* inducida por oxígeno (OIR)**

Se mostró que una retinopatía inducida por oxígeno representa un modelo animal valioso para examinar la angiogénesis retiniana patológica. Estos modelos se basan en la observación de que la hiperoxia durante el desarrollo postnatal temprano en la retina conduce a una detención o ralentización del crecimiento de vasos sanguíneos retinianos normales. En cuanto a los animales después de una fase de hiperoxia de 7 días, vuelven al aire ambiental normóxico, esto es igual a una hipoxia relativa. La situación isquémica generada por ello conduce a una neovascularización anómala, que muestra similitudes con la neovascularización fisiopatológica en enfermedades oculares tales como la AMD (degeneración macular asociada a la edad) húmeda. Además, la neovascularización provocada es muy reproducible, cuantificable y es un parámetro importante para examinar los mecanismos de enfermedad y un posible tratamiento para las más diversas formas de enfermedades de la retina. A causa de esto, este modelo es adecuado para examinar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre este proceso patológico.

Para esto se exponen en animales jóvenes murinos de 7 días de edad, por ejemplo animales jóvenes C57B1/6 durante 5 días a un entorno hiperóxico (70 % de oxígeno). Del día 12 al día 17 se produce el mantenimiento en condiciones normóxicas. Normóxico significa aire ambiental con el 21 % de oxígeno. Dentro de este periodo de tiempo, los animales se dividen entonces en grupos de tratamiento de sustancia y grupo de vehículo y se tratan correspondientemente al grupo. Después de sacrificar los animales el día 17 se extraen los ojos y se fijan en formalina al 4 %. Después de lavado en solución salina tamponada con fosfato se prepara la retina, se produce una preparación plana de la misma y la misma se tiñe con anticuerpo isolectina B4 (Tual-Chalot, Allinson, y col., J. Vis. Exp., 2013). La cuantificación de los vasos recién generados se lleva a cabo mediante el uso de un ApoTome Zeiss.

**Modelo de neovascularización coroidal *in vivo* inducida por láser**

Este estudio sirve para el fin, de examinar la eficacia de la sustancia de ensayo sobre la reducción de la extravasación/formación de edema y/o la neovascularización coroidal en el modelo de rata de la neovascularización coroidal inducida por láser. La fotocoagulación mediada por láser conduce en el modelo animal a una destrucción de la membrana de Bruch, lo que conlleva una lesión de los vasos y a la neovascularización asociada a inflamación. Ambos procesos se corresponden con el mecanismo patógeno de la degeneración macular (Grossniklaus, Kang, Berglin, Prog Retin Eye Res., 2010).

Para la determinación de la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención se dividen ratas Brown Norway (Charles River Laboratories) en los grupos correspondientes (sustancia y vehículo), se anestesian y sobre los ojos se aplican gotas de tropicamida al 0,5 % para dilatar la pupila. La neovascularización coroidal se desencadena con anestesia de los animales (15 mg/kg de xilazina y 80 mg/kg de ketamina) en cada caso un ojo por animal al quemar seis orificios en la retina mediante un láser de argón de 532 nm (tamaño de la lesión: 50  $\mu$ m - 75  $\mu$ m; intensidad de láser: 150 mW; duración: 100 ms). El tratamiento de los animales con la sustancia de acuerdo con la invención o el vehículo correspondiente se realiza del primer o séptimo día hasta inclusive el día 23. El día 21 se lleva a cabo una angiografía. Para esto los animales en cada caso se anestesian, se dilatan las pupilas y se inyecta por vía subcutánea una solución al 10 % de fluoresceína de sodio. El angiograma se toma como máximo 10 minutos después de la inyección y se valora por 3 examinadores de forma oculta con el uso de un sistema de puntuación (0= ninguna coloración = ninguna lesión vascular, 1 = ligera coloración = ligera lesión vascular, 2= coloración moderada = lesión vascular moderada, 3 = coloración máxima = lesión vascular máxima). Después de sacrificar los animales el día 23 se extraen los ojos y se fijan en solución al 4 % de paraformaldehído durante una hora a temperatura ambiente. Después de un paso de lavado se extrae mediante peladura cuidadosamente en la retina, y el complejo de esclerótica-coroidea se tiñe con un anticuerpo FITC-isolectina B4 y a continuación se aplica en plano sobre un portaobjetos. Las preparaciones obtenidas de este modo se evalúan mediante un microscopio de fluorescencia (Apotom, Zeiss) con una longitud de onda de excitación de 488 nm. El volumen o la superficie de la neovascularización coroidea se calcula mediante el análisis morfométrico mediante el software Axiovision 4.6.

**Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden traspasar del siguiente modo a preparaciones

farmacéuticas:

comprimido:

Composición:

5 100 mg del compuesto del ejemplo 64, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

10 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcló después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Bajo esta mezcla se prensa con un preno de comprimidos habitual (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor orientativo para el prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Solución que se puede aplicar por vía oral:

Composición

15 500 mg del compuesto del ejemplo 64, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral se corresponden a una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Producción

El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continua hasta la completa disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

20 Composición:

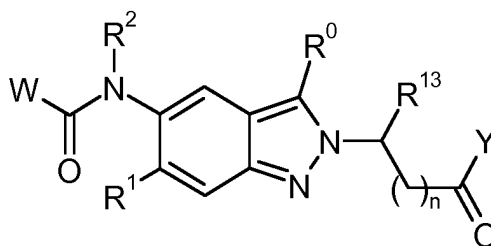
1 mg del compuesto del ejemplo 64, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para fines de inyección. Producción:

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. La solución se filtra a esterilidad (diámetro de poro 0,22 µm) y se envasa en condiciones asépticas en frascos para infusión esterilizados por calor. Estos se cierran con tampones de infusión y tapas corrugadas.

25

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que:

- 5  $R^0$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ , pudiendo estar sustituido el resto alquilo  $C_1-C_4$  dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo o halógeno;
- $R^1$  representa hidrógeno, halógeno, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=O)NH_2$ ,  $C(=O)N(H)R^a$ ,  $C(=O)N(R^a)R^b$ ,  $C(=O)R^d$ , hidroxilo o alquilo  $C_1-C_6$ , pudiendo estar sustituido el resto alquilo  $C_1-C_6$  dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con
- 10 hidroxilo, halógeno, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $S(=O)_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^a$ ,  $N(R^a)R^b$ , un alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un cicloalcoxi  $C_3-C_8$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un heterocicloalquilo sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^c$ ,
- 15 o representa alcoxi  $C_1-C_6$ , pudiendo estar sustituido el resto alcoxi  $C_1-C_6$  dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $S(=O)_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^a$ ,  $N(R^a)R^b$ , un cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un cicloalcoxi  $C_3-C_8$  sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un heterocicloalquilo sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^c$ , un arilo sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^c$  o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido dado el caso una o varias veces de forma igual o distinta con  $R^c$ ,
- 20 o representa cicloalcoxi  $C_3-C_8$  o heterocicloalcoxi, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_6$ ,
- 25 o representa ariloxi o heteroariloxi de 5 o 6 miembros, en donde ariloxi y heteroariloxi de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, halógeno, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ , alquilo  $C_1-C_6$  o alcoxi  $C_1-C_6$ ,
- o representa cicloalquilo  $C_3-C_8$  o heterocicloalquilo, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_6$ ,
- 30 o representa alqueno  $C_2-C_6$  o alquino  $C_2-C_6$ ,
- o representa arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo  $C_1-C_4$  o heteroarilalquilo  $C_1-C_4$  de 5 o 6 miembros, en donde arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)OR^a$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  o alcoxi  $C_1-C_6$ ;
- 35  $R^a$  representa alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , heterocicloalquilo,  $-C(=O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$  o  $S(=O)_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;
- $R^b$  representa alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ;
- o  $R^a$  y  $R^b$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de 5 o 6 miembros, que puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- 40  $R^c$  representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ ;
- $R^d$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ;
- $R^2$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;
- 45  $R^{13}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- W representa heteroarilo de 5 miembros, que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S y que pueden estar sustituido dado el caso de forma sencilla con  $R^3$  y dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^4$  o
- W representa piridilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo, que pueden estar sustituidos dado el caso de forma sencilla con  $R^3$  y dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con  $R^4$ ,
- 50  $R^3$  representa hidrógeno, halógeno, ciano,  $C(=O)R^a$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^a$ ,  $N(R^a)R^b$ ,  $N(H)C(=O)R^a$  o alquilo  $C_1-C_6$ , en donde alquilo  $C_1-C_6$  puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,

halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

en donde alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces; de forma igual o distinta con halógeno,

o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterocicloalquilo;

en donde cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterocicloalquilo opcionalmente pueden estar sustituidos una, dos o tres veces, de forma igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos opcionalmente una, dos o tres veces de forma igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>3</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pudiendo estar sustituido alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

o representa cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo o espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>, en donde cicloalquilo, heterocicloalquilo y espirocicloalquilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

o representa arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno,

R<sup>4</sup> representa halógeno, hidroxilo, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces de forma igual o distinta con halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o arilo, pudiendo estar sustituido arilo dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R,

o

R<sup>4</sup> representa arilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R,

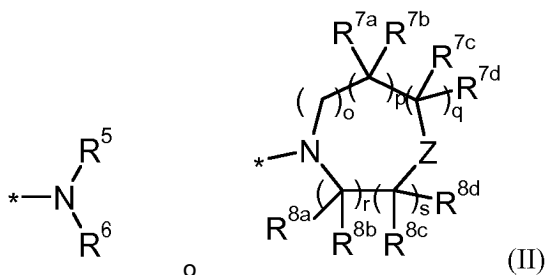
o

R<sup>4</sup> representa C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>, N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, N(H)C(=O)NHR<sup>a</sup>, N(H)C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NH<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)OR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>a</sup>, NO<sub>2</sub>, N(H)S(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)R<sup>a</sup>, N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N=S(=O)(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, OC(=O)R<sup>a</sup>, OC(=O)NH<sub>2</sub>, OC(=O)NHR<sup>a</sup>, OC(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, SH, SR<sup>a</sup>, S(=O)R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o S(=O)(=N-R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>;

R representa halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>, N(H)C(=O)NHR<sup>a</sup>, N(H)C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NH<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)OR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>a</sup>, NO<sub>2</sub>, N(H)S(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)R<sup>a</sup>, N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N=S(=O)(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OC(=O)R<sup>a</sup>, OC(=O)NH<sub>2</sub>, OC(=O)NHR<sup>a</sup>, OC(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, SH, SR<sup>a</sup>, S(=O)R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o S(=O)(=NR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>;

n representa 0 o 1;

Y representa un grupo, seleccionado de:



en donde \* representa el punto de enlace del grupo al resto de la molécula;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,

- halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
R<sup>6</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,  
halógeno, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
5 o cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,  
o representa cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias  
veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso con hidroxilo,  
o representa heterocicloalquilo, en donde  
10 heterocicloalquilo puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno,  
ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
o representa arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar  
sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>a</sup> o S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>;  
15 R<sup>7a</sup> representa hidrógeno, halógeno, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,  
halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o  
heterocicloalquilo;  
R<sup>7b</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,  
halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o  
heterocicloalquilo;
- o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar sustituido dado el caso una  
o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
25 o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> representan conjuntamente un grupo oxo;
- R<sup>7c</sup> representa hidrógeno, halógeno, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede  
estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH,  
C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;  
R<sup>7d</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
30 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,  
halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o  
heterocicloalquilo;
- o R<sup>7c</sup> y R<sup>7d</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar sustituido dado el caso una  
o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
35 o R<sup>7c</sup> y R<sup>7d</sup> representan conjuntamente un grupo oxo;
- R<sup>8a</sup> representa hidrógeno, halógeno, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,  
halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o  
heterocicloalquilo;  
40 R<sup>8b</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso  
una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;
- o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar sustituido dado el caso una  
o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
45 R<sup>8c</sup> representa hidrógeno, halógeno, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede  
estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH,  
C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo;  
R<sup>8d</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde  
50 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,  
halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o  
heterocicloalquilo;
- o R<sup>8c</sup> y R<sup>8d</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar sustituido dado el caso una  
o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
o R<sup>8c</sup> y R<sup>8d</sup> representan conjuntamente un grupo oxo;
- 55 o representa 0, 1 o 2,  
p representa 0, 1 o 2,  
q representa 0, 1 o 2,  
r representa 0, 1 o 2,  
s representa 0, 1 o 2,



en donde o, p, q, r y s no representan simultáneamente 0;

Z representa un grupo seleccionado de C(=O), CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>, O, S, S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>,

5 C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, N(H)C(=O)R<sup>a</sup>, N(R<sup>b</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, hidroxilo, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,

halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

o representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pudiendo estar sustituido alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> dado el caso una o varias veces, de forma igual

10 o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o

distinta, con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o representa ariloxi o heteroariloxi de 5 o 6 miembros, en donde ariloxi y heteroariloxi de 5 o 6 miembros pueden

15 estar sustituidos dado el caso o una o varias veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, halógeno, ciano,

C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o representa cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

que pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno,

ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde

20 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno o un

grupo oxo,

o representa alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

o representa arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5 o 6 miembros,

en donde

arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con

25 halógeno, hidroxilo, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman junto con el átomo de carbono un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros, en

donde

el resto cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o el heterociclo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos dado el caso una o varias

30 veces de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(=O)R<sup>a</sup> o un grupo oxo;

R<sup>11</sup> representa hidrógeno, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,

S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo,

halógeno, ciano, C(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)N(H)R<sup>a</sup>, C(=O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>,

35 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en donde

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, en

forma igual o distinta con hidroxilo o halógeno;

o representa cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que pueden estar sustituidos

dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-

40 C<sub>6</sub>, pudiendo estar sustituidos alquilo y alcoxi dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con

halógeno o un grupo oxo,

o representa alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o representa arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5 o 6 miembros, en donde

arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con

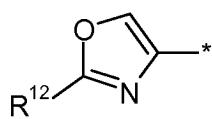
halógeno, hidroxilo, ciano, C(=O)OH, C(=O)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

45 y sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

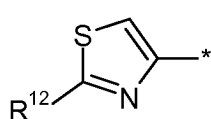
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hasta tres átomos de flúor, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con un arilo sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>c</sup> o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>c</sup>.

50

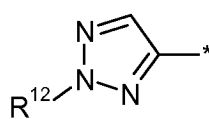
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es un grupo seleccionado de las fórmulas (III) a (IX):



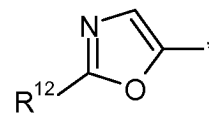
III



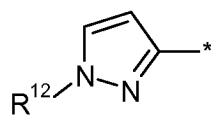
IV



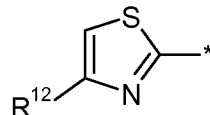
V



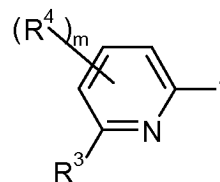
VI



VII



VIII



IX

en donde

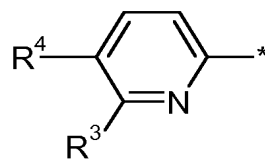
R<sup>12</sup> representa hidrógeno, halógeno, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con halógeno, un arilo sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>c</sup>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido dado el caso una o varias veces, de forma igual o distinta con R<sup>c</sup> o NHR<sup>a</sup>;

m representa 0, 1, 2 o 3 y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados que se han indicado anteriormente y

\* representa el punto de enlace del grupo al resto de la molécula.

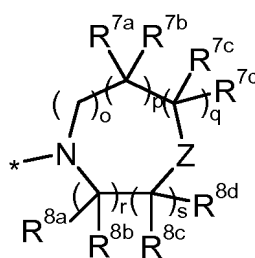
4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W representa un grupo de fórmula general (X),



(X)

y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

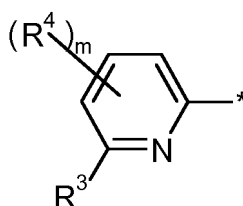
5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es un grupo de la fórmula general (II) con las definiciones indicadas en la reivindicación 1 para R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup> y R<sup>8d</sup>:



(II)

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es un resto NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> con las definiciones indicadas en la reivindicación 1 para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W representa un grupo de la fórmula general (IX),



(IX),

en donde

m representa 0 y R<sup>2</sup>, R<sup>0</sup> así como R<sup>13</sup> significan simultáneamente hidrógeno así como R<sup>3</sup> trifluorometilo, etilo, metilo, ciclopropilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo o 1-hidroxietilo; Y representa 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo, n representa 0 y R<sup>1</sup> representa ciclopropilmetoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro, etoxi,

5

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R<sup>1</sup> representa ciclopropilmetoxi, metoxi, etoxi o 2-hidroxiopropan-2-ilo.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R<sup>3</sup> es un resto trifluorometilo o ciclopropilo.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en concreto

- 10 N-{2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
6-etil-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
5-fluoro-N-(6-metil-2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 15 N-(2-[2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-metil-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 20 N-(2-[2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-ciclopropilpiridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(1-hidroxietil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 25 6-metil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
3-[[4-({2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo  
N-(6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida
- 30 N-(6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida  
3-[[4-({6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo  
2-(azetidín-3-ilamino)-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida
- 35 N-(6-ciano-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
6'-metil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
5'-metil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
4'-metil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
6'-metoxi-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida
- 40 6'-acetamido-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6'-nitro-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
6'-amino-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6-carboxamida  
N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 45 N-(6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
N-(6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida
- 50 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida
- 55 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-fluoro-2H-indazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida
- 60 N-(6-fluoro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida  
N-(6-(benciloxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-isobutoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
N-(6-isobutoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

- N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-isobutoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-isobutoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 5 N-(6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(ciclopropilmetoxi)-2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 10 N-(6-(ciclopropilmetoxi)-2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 15 N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-cloro-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 20 N-(6-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 4-[[6-cloro-5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino]-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxilato de etilo  
 N-(6-cloro-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 25 N-(6-cloro-2-[2-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-oxo-2-[3-(piperidin-1-il)azetidín-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 30 N-(6-cloro-2-[2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-6-etoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 35 N-(6-etoxi-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-etoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-etoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-etoxi-2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 40 N-(6-etoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[3-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 45 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 6-(azetidín-3-ilamino)-N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 50 6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxamida  
 6-etil-N-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-[2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 55 N-(2-[2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida  
 60 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-chlorpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida  
 6-amino-N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida  
 65 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-metoxipiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida

- N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 5 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida  
 10 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-2,4'-bipiridin-6-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 15 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-etoxipiridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carboxamida  
 20 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-etilpiridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-fluoropiridin-2-carboxamida  
 25 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-brompiridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-(4-fluorobenzil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-oxo-2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-ciclopentil-3-oxopiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 30 N-[2-[2-oxo-2-(3-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-oxo-2-(piridazin-4-ilamino)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-  
 carboxamida  
 35 N-[2-[2-oxo-2-[4-(1-feniletil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-oxo-2-[4-(piridin-3-ilcarbonil)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-isonicotinil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 40 N-[2-[2-[4-[2-(metilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-oxo-2-[4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-(1-hidroxi)etil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 45 N-[2-[2-(6-acetil-2,6-diazaespiro[3.3]hept-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carbox amida  
 N-[2-[2-oxo-2-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.5]non-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(1,4-bipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 50 N-[2-[2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-[(ciclopropilcarbonil)amino]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-  
 carboxamida  
 55 N-[2-[2-[4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-  
 carboxamida  
 N-[2-[2-[4-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-  
 2-carboxamida  
 60 N-[2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-[4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-  
 carboxamida  
 N-[2-[2-oxo-2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 65 N-[2-[2-[3-(dimetilsulfamoil)fenil]amino]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(1,2-oxazol-4-ilamino)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

- N-(2-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-oxo-2-[4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-il)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 5 N-(2-{2-oxo-2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-oxo-2-[(3-sulfamoilfenil)amino]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-{4-[isonicotinoil(metil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-{4-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 10 N-(2-{2-[4-(1,1-dioxidotetrahidrotiophen-3-il)]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-{4-[(metoxiacetil)(metil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 4-[[5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino]-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxilato de etilo  
 15 N-(2-{2-[4-(ciclohexilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-{4-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)]piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 20 N-(2-{2-oxo-2-[4-(1H-pirrol-1-il)]piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[4-(3-hidroxiopropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 4-[[5-[[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino]-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxamida  
 N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)]piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-{2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 25 N-(2-{2-[4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-{2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-{2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-thienilcarbonil)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 30 N-[2-(2-{4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N,N-dietil-4-[[5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino]-2H-indazol-2-il]acetil]piperazin-1-carboxamida  
 35 N-[2-{2-oxo-2-(tiormorfolin-4-il)etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-oxo-2-[4-(3-thienilmetil)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-{2-(4'-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-{2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]hept-2-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 40 N-[2-{2-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-oxo-2-[4-(piridin-4-il)metil]piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-oxo-2-[4-(piridin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 45 N-(2-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 ácido fórmico-N-[2-(2-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (1:1)  
 N-(2-{2-[4-(diethylsulfamoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-oxo-2-[il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 50 N-(2-{2-oxo-2-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)piperazin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 55 N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-il)]piperidin-1-il]etil}-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-{2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 60 N-(2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-etoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 6-ciclopropil-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 6-(1-hidroxietyl)-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)]piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 65 6-(azetidín-3-ilamino)-N-(2-{2-[4-(benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida

- 6-[[azetidín-2-ilmetil]amino]-N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-2-carboxamida  
 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidín-1-il)piperidín-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida
- 5 N-[2-(2-[4-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidín-1-il]-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-oxo-2-[(3R)-piperidín-3-ilamino]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 10 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-isopropoxi-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[6-isopropoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-isopropoxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida
- 15 N-(2-[2-[4-(ciclobutilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-[4-(ciclopentilcarbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-[4-[3-(metilsulfonil)benzoil]piperazin-1-il]-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-(2-[4-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)benzoil]piperazin-1-il]-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 20 6-bromo-N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidín-1-il)piperidín-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 2-(4-metoxifenil)-N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidín-1-il)piperidín-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 2-(4-fluorofenil)-N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidín-1-il)piperidín-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-(6-metil-2-[2-oxo-2-[4-(pirrolidín-1-il)piperidín-1-il]etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 25 6-bromo-N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 6-bromo-N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-6-(trifluorometoxi)-2H-indazol-5-il]-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-2-carboxamida  
 2-bromo-N-[6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida  
 N-(6-hidroxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 30 N-[6-(benciloxi)-2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidín-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 6-bromo-N-[6-bromo-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 N-[6-(benciloxi)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 2-(azetidín-3-ilamino)-N-[2-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida
- 35 6-acetamido-N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 6-(dimetilamino)-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidín-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida  
 6-(dimetilamino)-N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 6-acetamido-N-(2-[2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidín-1-il]-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-carboxamida
- 40 6-(dimetilamino)-N-[6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[6-cloro-2-2-[[trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil]amino]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 45 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-oxo-2-(pirrolidín-1-il)etil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[6-cloro-2-[2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]non-7-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 50 N-[6-metoxi-2-[2-oxo-2-(pirrolidín-1-il)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 6-(difluorometil)-N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 N-[2-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida
- 55 N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida  
 N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida  
 N-[2-[2-(1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2-oxoetil]-6-metoxi-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-metoxi-2-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 60 N-(6-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 6-etil-N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 6-isobutil-N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida  
 2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo
- 65 5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-6-carboxilato de metilo  
 N-[6-metoxi-2-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il]-6-(pirrolidín-1-il)piridin-2-carboxamida

- N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida  
 6-(ciclopropilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
 6-(butilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
 N-(6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida  
 5 6-(isobutilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
 R-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-carboxamida  
 S-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-carboxamida  
 6-(1-hidroxietil)-N-{6-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
 6-(ciclopropilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
 10 N-(6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida  
 6-(isobutilamino)-N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
 6-(1-hidroxietil)-N-{6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida  
 N-(6-metoxi-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-benciloxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 15 6-(ciclopropilamino)-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-  
 carboxamida  
 6-(butilamino)-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)piridin-2-  
 carboxamida  
 N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-((2-metoxietil)amino)piridin-2-  
 20 carboxamida  
 N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(propilamino)piridin-2-  
 carboxamida  
 N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(isobutilamino)piridin-2-  
 carboxamida  
 25 5-fluoro-N-(2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2-  
 carboxamida  
 N-(6-hidroxi-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(3-Cianpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 30 N-(6-(ciclohexilmetoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(2,2-dimetilpropoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-  
 carboxamida  
 N-(6-(ciclopentiloxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 35 N-(6-(cianometoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 ácido ({2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il}oxi)acético  
 N-(6-(ciclobutilmetoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 40 N-(2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(3-hidroxi-propoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(2-hidroxi-propoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(2-hidroxi-etoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-(2-metoxi-etoxi)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 45 ({2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il}oxi)acetato de etilo  
 4-({2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il}oxi)butanoato de  
 metilo  
 2-({2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-il}oxi)propanoato de  
 etilo  
 50 3-metil-2-({2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-  
 il}oxi)butanoato de etilo  
 ácido 2-({2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-  
 il}oxi)propanoico  
 N-(6-(2-hidroxi-propan-2-il)-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida  
 55 N-(6-cloro-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(difluorometil)piridin-2-carboxamida  
 N-(6-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il)-6-(difluorometil)piridin-2-carboxamida

11. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

12. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tumorales, enfermedades dermatológicas, enfermedades ginecológicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades oftálmicas, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y dolor.



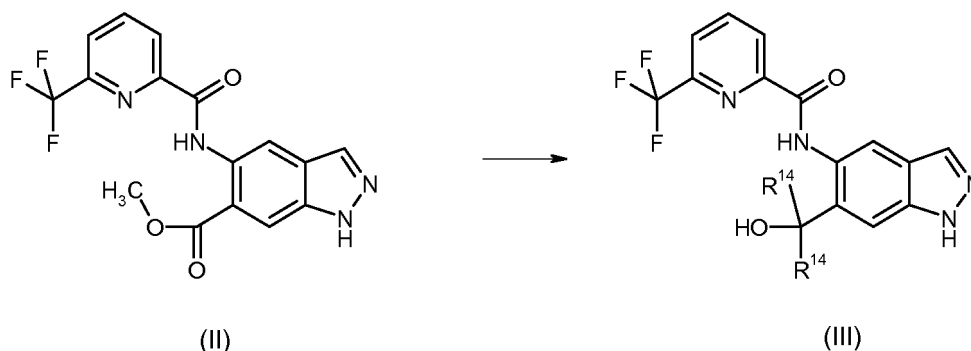
13. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de linfomas, degeneración macular, endometriosis, psoriasis, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, EPOC, artritis reumatoide.

5 14. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tumorales, enfermedades dermatológicas, enfermedades ginecológicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades oftálmicas, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y dolor.

10 15. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de linfomas, degeneración macular, endometriosis, psoriasis, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, EPOC, artritis reumatoide.

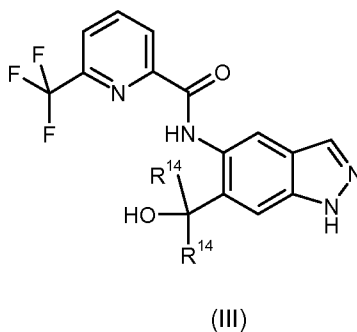
16. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.

15 17. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (III) a partir del compuesto de la fórmula general (II),



en donde  $R^{14}$  es un resto metilo o etilo mediante reacción de Grignard con bromuro de metil- o etilmagnesio.

18. Compuestos de la fórmula general (III)



20 en donde  $R^{14}$  es un resto metilo o etilo.

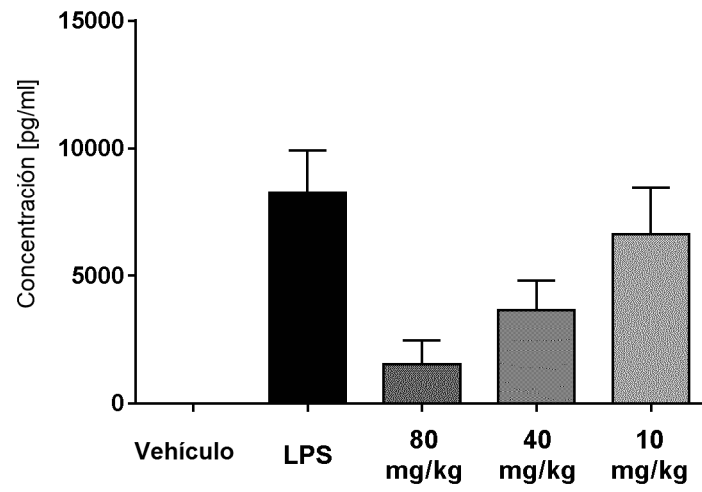


Figura 1: El tratamiento de inflamación inducida por LPS con el compuesto de ejemplo 64 conduce a una cantidad reducida de TNF- $\alpha$  secretado.

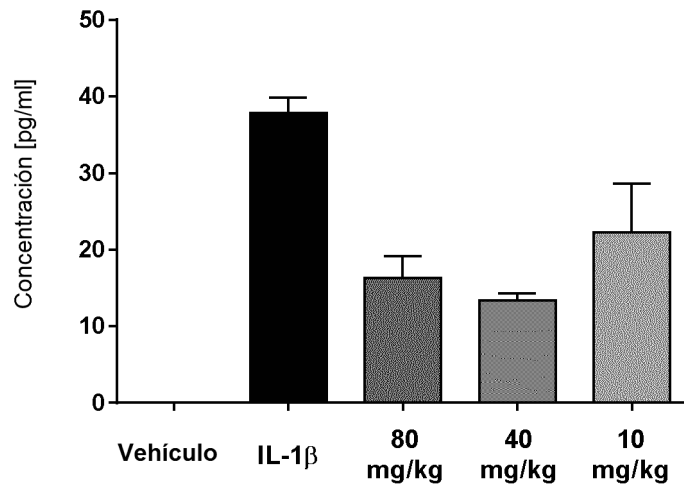


Figura 2: El tratamiento de inflamación inducida por IL-1 $\beta$  con el compuesto de ejemplo 64 conduce a una cantidad reducida de TNF- $\alpha$  secretado.