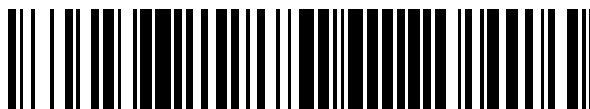


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 777**

51 Int. Cl.:

A01N 43/56 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2012** **PCT/US2012/055172**
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013** **WO13040215**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012** **E 12830938 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018** **EP 2755483**

54 Título: **Indazol-3-carboxamidas y su uso como inhibidores de la ruta de señalización de Wnt/b-catenina**

30 Prioridad:

14.09.2011 US 201161534601 P
16.04.2012 US 201261624646 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2019

73 Titular/es:

SAMUMED, LLC (100.0%)
9381 Judicial Drive
San Diego, California 92121 , US

72 Inventor/es:

HOOD, JOHN y
KC, SUNIL KUMAR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 711 777 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

Indazol-3-carboxamidas y su uso como inhibidores de la ruta de señalización de Wnt/b-catenina

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere al campo de la oncología terapéutica. Más particularmente, se refiere al uso de un compuesto de indazol-3-carboxamida o sales o análogos del mismo, en el tratamiento del cáncer, en particular de los cánceres de colon, de ovario, de páncreas, de mama, de hígado, de próstata y hematológicos.

Descripción de la técnica relacionada

15 La formación de la estructura corporal la actividad mediante la cual las células embrionarias forman disposiciones espaciales ordenadas de tejidos diferenciados. La especulación sobre los mecanismos que subyacen a estos efectos de polarización habitualmente se centra en la secreción de una molécula de señalización que suscita una respuesta apropiada de los tejidos que están estableciendo la estructura corporal. Un trabajo más reciente dirigido a la identificación de tales moléculas de señalización implica proteínas secretadas codificadas por miembros individuales
20 de un pequeño número de familias de genes.

Una idea de hace tiempo en la biología del cáncer es que los cánceres se producen y crecen debido a la formación de células madre cancerosas, las cuales pueden constituir solo una minoría de las células dentro de un tumor pero que, no obstante, son esenciales para su propagación. Las células madre son atractivas como células de origen del
25 cáncer debido a su capacidad preexistente de autorrenovación y de replicación ilimitada. Además, las células madre tienen una vida relativamente larga en comparación con otras células en los tejidos, lo que proporciona una mayor oportunidad de acumular las múltiples mutaciones adicionales que pueden precisarse para aumentar la tasa de proliferación celular y producir cánceres clínicamente significativos. De particular interés reciente en el origen del cáncer es la observación de que la ruta de señalización de Wnt, la cual se ha implicado en la autorrenovación de las
30 células madre en tejidos normales, tras una activación continua, también se ha asociado con el inicio y el crecimiento de muchos tipos de cáncer. Esta ruta, por lo tanto, proporciona un vínculo potencial entre la autorrenovación normal de las células madre y la proliferación regulada de forma anómala de las células madre cancerosas.

La familia de factores de crecimiento Wnt incluye más de 10 genes identificados en el ratón y al menos 19 genes
35 identificados en el ser humano. Los miembros de la familia Wnt de moléculas de señalización median en muchos procesos importantes del establecimiento de la estructura corporal a corto y largo plazo durante el desarrollo de los invertebrados y los vertebrados. La ruta de señalización de Wnt es conocida por su importante papel en las interacciones inductivas que regulan el crecimiento y la diferenciación, y desempeña papeles importantes en el mantenimiento homeostático de la integridad del tejido posembionario. Wnt estabiliza la β -catenina citoplasmática,
40 que estimula la expresión de genes que incluyen c-myc, c jun, fra-1 y ciclina D1. Además, la regulación errónea de la señalización por Wnt puede provocar defectos del desarrollo y está implicada en el origen de varios cánceres humanos. Más recientemente, la ruta de Wnt se ha implicado en el mantenimiento de las células madre o progenitoras en una lista creciente de tejidos adultos, que ahora incluye la piel, sangre, intestino, próstata, músculo y sistema nervioso.

Además, se cree que la activación patológica de la ruta de Wnt es el suceso inicial que conduce al cáncer colorrectal en más del 85 % de todos los casos esporádicos en los países industrializados. La activación de la ruta de Wnt también se ha informado extensamente para el carcinoma hepatocelular, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de páncreas, los melanomas, los mesoteliomas, los linfomas y las leucemias. Además del cáncer, los inhibidores de la ruta de Wnt pueden usarse para la investigación con células madre o para el tratamiento de cualquiera de las
50 enfermedades caracterizadas por una activación anómala de Wnt, tal como la retinopatía diabética, la fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide, la esclerodermia, así como las infecciones micóticas y víricas, y las enfermedades óseas y del cartílago. Por tanto, es una diana terapéutica de gran interés para el campo.

Además del cáncer, existen muchos casos de enfermedades genéticas debidas a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt. los ejemplos de algunas de las muchas enfermedades son la enfermedad de Alzheimer [Proc. Natl. Acad. Sci. U S A (2007), 104(22), 9434-9], la osteoartritis, poliposis coli [Science (1991), 253(5020), 665-669], densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG) [N. Engl. J. Med. (2002), 346(20), 1513-21], vitreorretinopatía exudativa familiar [Hum. Mutat. (2005), 26(2), 104-12], angiogénesis retiniana [Nat. Genet. (2002), 32(2), 326-30], cardiopatía coronaria precoz [Science (2007), 315(5816), 1278-82], síndrome tetra-amelia [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(3), 558-63], regresión de los conductos de Muller y virilización [Engl. J. Med. (2004), 351(8), 792-8], síndrome de SERKAL [Am. J. Hum. Genet. (2008), 82(1), 39-47], diabetes mellitus tipo 2 [Am. J. Hum. Genet. (2004), 75(5), 832-43; N. Engl. J. Med. (2006), 355(3), 241-50], síndrome de Fuhrmann [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzal [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], displasia odonto-ónico-dérmica [Am. J. Hum. Genet. (2007), 81(4), 821-8], obesidad [Diabetologia (2006), 49(4), 678-84], malformación de manos y pies hendidos [Hum. Mol. Genet. (2008), 17(17), 2644-53], síndrome de duplicación caudal [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(1), 155-62], agénesis dental [Am. J.

Hum. Genet. (2004), 74(5), 1043-50], tumor de Wilms [Science (2007), 315(5812), 642-5], displasia esquelética [Nat. Genet. (2009), 41(1), 95-100], hipoplasia dérmica focal [Nat. Genet. (2007), 39(7), 836-8], anoniqia autosómica recesiva [Nat. Genet. (2006), 38(11), 1245-7], anomalía congénita del tubo neural [N. Engl. J. Med. (2007), 356(14), 1432-7], síndrome alfa talasemia (ATRX) [The Journal of Neuroscience (2008), 28(47), 12570 -12580], síndrome de X frágil [PLoS Genetics (2010), 6(4), e1000898], el síndrome de ICF, síndrome de Angelman [Brain Research Bulletin (2002), 57(1), 109-119], síndrome de Prader-Willi [Journal of Neuroscience (2006), 26(20), 5383-5392], síndrome de Beckwith-Wiedemann [Pediatric and Developmental Pathology (2003), 6(4), 299-306] y síndrome de Rett.

La regulación de la señalización celular por la ruta de señalización de Wnt es esencial para la formación de circuitos neuronales. La ruta de Wnt modula, en el tejido neural, entre otras cosas, la búsqueda de ruta axónica, el desarrollo dendrítico y en el ensamblaje sináptico. A través de distintos receptores, la ruta de Wnt activa y/o regula diversas rutas de señalización y otros procesos que conducen a cambios locales en el citoesqueleto o cambios celulares globales que implican la función nuclear. Recientemente, se ha descubierto un vínculo entre la actividad neuronal, esencial para la formación y el perfeccionamiento de las conexiones neuronales, y la señalización de Wnt. De hecho, la actividad neuronal regula la liberación de diversas proteínas Wnt y la localización de sus receptores. La ruta de Wnt media cambios estructurales sinápticos inducidos por la actividad o experiencia neuronal. La evidencia sugiere que la disfunción en la señalización de Wnt contribuye a los trastornos neurológicos [Brain Research Reviews (2000), 33(1), 1-12; Oncogene (2006) 25(57), 7545-7553; Molecular Neurodegeneration (2008), 3, 9; Neurobiology of Disease (2010), 38(2), 148-153; Journal of Neurodevelopmental Disorders (2011), 3(2), 162-174 y Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, febrero (2012), 4(2)].

El documento US 2006/004000 describe derivados de indazolcarboxamida, la preparación y el uso de los mismos como inhibidores de CDK1, CDK2 y CDK4.

El documento US 2007/0185187 describe derivados de indazolcarboxamida para el tratamiento y la prevención de la malaria.

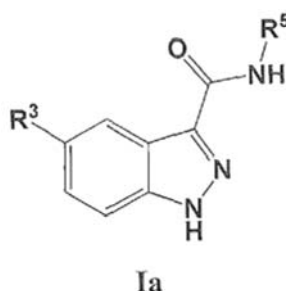
El documento US 2011/034497 describe compuestos de indazol en el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de la señalización de la ruta de Wnt.

El documento US 2011/034441 describe compuestos de indazol en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en que está implicada la señalización anómala de Wnt.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tengan la capacidad de antagonizar la actividad de Wnt, por ejemplo, para invertir o controlar un estado de crecimiento anómalo o corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt.

Más específicamente, la invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de la fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R³ es piridilR⁶;

R⁵ es heteroarilR⁷;

R⁶ es 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -(alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸ y -heterocicliR⁸;

cada R⁷ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ sin sustituir, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃, -CN, -OR¹⁰, -(alquil C₁₋₂)_nheterocicliR⁹, heterocicliR⁹, -C(=O)R¹¹, -N(R¹⁰)C(=O)R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -(alquil C₁₋₂)N(R¹⁰)₂ y -N(R¹⁰)SO₂R¹¹;

cada R⁸ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃, -CN y -OR¹²;

cada R⁹ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃-CN y -OR¹²;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)_nN(R¹⁴)₂, y arilR⁸; cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, -N(R¹⁴)₂, carbocicliR⁸ y -heterocicliR⁸;

cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y -(alquilo C₁₋₃ y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y carbocicliR⁸.

Algunas realizaciones incluyen estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula general (Ia).

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (Ia) o en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular y corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una diversidad de cánceres, la retinopatía diabética, la fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide, la esclerodermia, las infecciones micóticas y víricas, la osteocondrodisplasia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad pulmonar, la osteoartritis, la poliposis coli, el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, la vitreorretinopatía exudativa familiar, la angiogénesis retiniana, la cardiopatía coronaria precoz, el síndrome de tetra-amelias, la regresión de los conductos de Muller y virilización, el síndrome de SERKAL, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome de Fuhrmann, el síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzle, la displasia odonto-ónico-dérmica, la obesidad, la malformación de manos y pies hendidos, el síndrome de duplicación caudal, la agénesis dental, el tumor de Wilms, la displasia esquelética, la hipoplasia dérmica focal, la anoniqia autosómica recesiva, la anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), el síndrome de X frágil, el síndrome de ICF, síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

Se debe entender que tanto la anterior descripción general como la siguiente descripción detallada, son ejemplares y explicativas únicamente y no son restrictivas de la invención, según se reivindica.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones para su uso en la inhibición de uno o más miembros de la ruta de Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt, serían de un enorme beneficio. Determinadas realizaciones proporcionan tales composiciones.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad que incluye, pero sin limitación, cánceres, la retinopatía diabética, la fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide, la esclerodermia, las infecciones micóticas y víricas, las enfermedades óseas y del cartílago, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad pulmonar, la osteoartritis, la poliposis coli, la densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), la vitreorretinopatía exudativa familiar, la angiogénesis retiniana, la cardiopatía coronaria precoz, la tetra-amelia, la regresión de los conductos de Muller y virilización, el síndrome de SERKAL, la diabetes tipo II, el síndrome de Fuhrmann, el síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzle, la displasia odonto-ónico-dérmica, la obesidad, la malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, la agénesis dental, el tumor de Wilms, la displasia esquelética, la hipoplasia dérmica focal, la anoniqia autosómica recesiva, la anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), el síndrome de X frágil, el síndrome de ICF, el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, la enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que son eficaces para su uso en el tratamiento de una enfermedad de un animal, por ejemplo, un mamífero, provocada por la activación patológica o mutaciones de la ruta de Wnt, en donde la enfermedad es el cáncer, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, esclerodermia, infecciones micóticas y víricas, enfermedades óseas y del cartílago, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, osteoartritis, poliposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, cardiopatía coronaria precoz, tetra-amelia, regresión de los conductos de Muller y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzle, displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia autosómica recesiva, anomalía congénita del tubo neural, síndrome alfa talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett, y la composición incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se describe en el presente documento.

Definiciones

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta divulgación. En el caso en el que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, prevalecen las indicadas en esta sección.

En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los términos siguientes tienen los significados que se han definido. Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que contiene solamente carbono e hidrógeno, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y pentilo. Los grupos alquilo pueden estar tanto sin sustituir como sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, haluro, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo u otra funcionalidad que puede bloquearse de forma adecuada, si fuera necesario para los fines de la invención, con un grupo protector. Los grupos alquilo pueden estar saturados o sin saturar (por ejemplo, que contienen $-C=C-$ o $-C\equiv$ (subunidades C), en una o varias posiciones. Por lo general, los grupos alquilo comprenderán de 1 a 9 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 4 y lo más preferente de 1 a 2 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "carbociclilo" significa un sistema de anillos cíclicos que contiene solamente átomos de carbono en el esqueleto del sistema de anillos, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los carbociclilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los carbociclilos pueden tener cualquier grado de saturación, con la condición de que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. Los grupos carbociclilo pueden estar tanto sin sustituir como sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, haluro, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo u otra funcionalidad que puede bloquearse de forma adecuada, si fuera necesario para los fines de la invención, con un grupo protector. Por lo general, los grupos carbociclilo comprenderán de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 6.

Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" significa un subconjunto de alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y, por lo tanto, es un sustituyente hidrocarburo, que es lineal o ramificado. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Asimismo, los radicales que usan la terminología "inferior" se refieren a radicales con preferentemente de 1 a aproximadamente 3 carbonos en la parte alquilo del radical.

Como se usa en el presente documento, "amido" significa un grupo H-CON- o alquil-CON-, carbocicli-CON-, aril-CON-, heteroaril-CON- o heterocicli-CON en el que el grupo alquilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo es como se ha descrito en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "arilo" significa un radical aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) con solo átomos de carbono presentes en el esqueleto del anillo. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto y otros sustituyentes. Un arilo carbocíclico preferido es fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un radical aromático que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O o S) en el esqueleto del anillo y pueden incluir un único anillo (por ejemplo, piridina) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, quinolina). Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto y otros sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridina, pirazolo[4,3-b]piridinilo, tetrazolilo y otros.

En estas definiciones se contempla claramente que la sustitución en los anillos arilo y heteroarilo está dentro del alcance de ciertas realizaciones. Cuando tiene lugar la sustitución, el radical se llama arilo sustituido o heteroarilo sustituido. Preferentemente, en el anillo de arilo aparecen de uno a tres y más preferentemente uno o dos sustituyentes. Aunque muchos sustituyentes serán útiles, los sustituyentes preferidos incluyen aquellos que se encuentran comúnmente en los compuestos arilo, tales como alquilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo, mercapto y similares.

Como se usa en el presente documento, "amida" incluye tanto RNR'CO- (en el caso de R = alquilo, alcaminocarbonil-) como RCONR'- (en el caso de R = alquilo, alquil carbonilamino-).

Como se usa en el presente documento, el término "éster" incluye tanto ROCO- (en el caso de R = alquilo, alcoxicarbonil-) y RCOO- (en el caso de R = alquilo, alquilcarboniloxi-).

Como se usa en el presente documento, "acilo" significa un H-CO- o grupo alquil-CO-, carbocicli-CO-, aril-CO-, heteroaril-CO- o heterocicli-CO- en el que el grupo alquilo, carbocicli, arilo o heterocicli es como se ha descrito en el presente documento. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los grupos alquil acilo ejemplares incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, t-butilacetilo, butanoilo y palmitoilo.

Como se usa en el presente documento, "halo", "haluro" o "halógeno" es un radical de átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Los haluros preferidos son cloro, bromo y flúor. El haluro más preferido es el flúor.

Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" significa un sustituyente hidrocarburo, que es alquilo, alqueno o alquino cíclico, lineal o ramificado, sustituido con un átomo o átomos de cloro, bromo, flúor o yodo. De estos, los más preferidos son los fluoroalquilos, donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por flúor. Los haloalquilos preferidos son de 1 a aproximadamente 3 carbonos de longitud, son más preferidos los haloalquilos de 1 a aproximadamente 2 carbonos y los más preferidos son de 1 carbono de longitud. El experto en la técnica reconocerá por tanto que tal como se usa en el presente documento, "haloalquilenos" significa a una variante dirradical de haloalquilo, dichos dirradicales pueden actuar como espaciadores entre radicales, otros átomos o entre el anillo parental y otro grupo funcional.

Como se usa en el presente documento, "heterocicli" significa un sistema de anillos cíclico que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema de anillos. Los heterociclos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los heterociclos pueden tener cualquier grado de saturación, con la condición de que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. Los heterociclos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, haluro, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo y otros sustituyentes y se unen a otros grupos a través de cualquier valencia disponible, preferentemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los heterociclos más preferidos son de 5 a 7 miembros. En los heterociclos monocíclicos de seis miembros, el uno o más heteroátomos se seleccionan de uno hasta tres de O, N o S y cuando el heterociclo es de cinco miembros, preferentemente tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Los ejemplos de heterociclos incluyen azirino, aziridinilo, azetidino, oxetano, tetrahydro, 1,4,2-ditiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinnolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazol[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiridinilo, oxazinilo, tiazinilo, tiinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo y otros.

Como se usa en el presente documento, "amino sustituido" significa un radical amino que está sustituido con uno o dos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicli, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicli se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "tiol sustituido" significa un grupo RS- en donde R es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicli, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicli se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "sulfonilo" significa un grupo alquilSO₂, arilSO₂, heteroarilSO₂, carbocicliSO₂ o heterocicli-SO₂ en el que el alquilo, carbocicli, arilo, heteroarilo o heterocicli se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "sulfamido" significa un grupo alquil-N-S(O)₂N-, aril-NS(O)₂N-, heteroaril-NS(O)₂N-, carbocicli-NS(O)₂N- o heterocicli-NS(O)₂N- en el que el alquilo, carbocicli, arilo, heteroarilo o heterocicli es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "sulfonamido" significa un grupo alquil-S(O)₂N-, aril-S(O)₂N-, heteroaril-S(O)₂N-, carbocicli-S(O)₂N- o heterocicli-S(O)₂N- en el que el alquilo, carbocicli, arilo, heteroarilo o heterocicli es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "ureido" significa un grupo alquil-NCON-, aril-NCON-, heteroaril-NCON-, carbocicli-NCON- o heterocicli-NCON- en el que el alquilo, carbocicli, arilo, heteroarilo o heterocicli es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, cuando se indica que dos grupos están "unidos" o "enlazados" para formar un "anillo", debe entenderse que se forma un enlace entre los dos grupos y puede implicar la sustitución de un átomo de hidrógeno en uno o ambos grupos con el enlace, formando de este modo un anillo carbocicli, heterocicli, arilo o heteroarilo. El experto en la técnica reconocerá que dichos anillos pueden formarse y se forman fácilmente mediante reacciones químicas rutinarias y está dentro del alcance del experto en la técnica tanto prever dichos anillos como los métodos para su formación. Los anillos preferidos tienen de 3 a 7 miembros, más preferentemente 5 o 6 miembros. Como se usa en la presente memoria el término "anillo" o "anillos", cuando se forma por la combinación de dos radicales, se refiere a anillos heterocíclicos, carbocíclicos, arilo o heteroarilo.

Los expertos en la técnica reconocerán que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden representarse razonablemente mediante de otras estructuras químicas, incluso en forma cinética; el experto reconoce que dichas estructuras son únicamente una parte muy pequeña de una muestra de dicho compuesto o compuestos. Dichos compuestos están contemplados claramente dentro del alcance de esta invención, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros pueden no estar representados de forma explícita en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden abarcar varias formas estereoquímicas. Los compuestos abarcan también diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereoisómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique otra cosa, cuando un compuesto divulgado se denomina o se representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para dar una dosis de un compuesto o composición farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un ave, un pez o un anfibio, donde el método es, por ejemplo, por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intranasal, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía intrapulmonar, por vía vaginal, por vía rectal, por vía ótica, por vía neuro ótica, por vía intraocular, por vía subconjuntival, mediante inyección en la cámara ocular anterior, por vía intravítrea, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, intracísticamente, por vía intrapleural, mediante irrigación de heridas, por vía intrabucal, por vía intraabdominal, por vía intraarticular, por vía intra aural, por vía intrabronquial, por vía intracapsular, por vía intrameningea, mediante inhalación, por vía endotraqueal o mediante instilación endobronquial, mediante instilación directa en las cavidades pulmonares, por vía intraespinal, por vía intrasinoval, por vía intratorácica, mediante irrigación de la toracostomía, por vía epidural, por vía intratimpánica, por vía intracisternal, por vía intravascular, por vía intraventricular, por vía intraósea, mediante irrigación del hueso infectado o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. El método de administración preferido puede variar dependiendo de diversos factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la enfermedad, la enfermedad implicada y la gravedad de la enfermedad.

Un "diagnóstico" como se usa en el presente documento es un compuesto, método, sistema o dispositivo que ayuda en la identificación y caracterización de un estado de salud o de enfermedad. El diagnóstico puede usarse en ensayos estándar tal como se conoce en la técnica.

El término "mamífero" se usa en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, este incluye específicamente seres humanos, ganado bovino, caballos, perros y gatos, pero también incluye muchas otras especies.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, codisolventes, agentes formadores de complejos, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que no son indeseables biológicamente ni de cualquier otra manera. Se conoce bien en la técnica el uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Salvo que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos complementarios en las composiciones. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tal como los comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros de dichos compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman *et al.* (Eds.) (2010); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ª ed., The McGraw-Hill Companies.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de las realizaciones preferidas y, que no son indeseables biológicamente ni de ninguna otra manera. En muchos casos, los compuestos de las realizaciones preferidas son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; en particular se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, específicamente, tales como isopropilamina,

trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de estas sales se conocen en la técnica, como se describe en la publicación de patente mundial 87/05297, Johnston *et al.*, publicada el 11 de septiembre de 1987.

5 "Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un inhibidor de la vía Wnt, un metabolito o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los hidratos.

10 "Sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

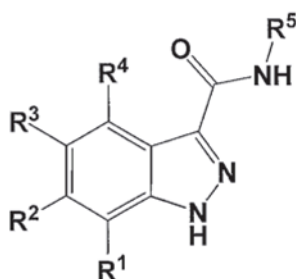
15 "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" es una que es suficiente para conseguir el efecto deseado y puede variar de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección y la potencia del compuesto. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir uno o más de los compuestos de fórmula (Ia) junto con uno o más de otros agentes que son eficaces para inhibir enfermedades y/o afecciones relacionadas con Wnt. La combinación de los compuestos preferentemente es una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto sumado de los compuestos cuando se administran solos en forma de un único agente. En general, se demuestra más claramente un efecto sinérgico a concentraciones subóptimas de los compuestos. Se apreciará que pueden emplearse distintas concentraciones para profilaxis que para el tratamiento de una enfermedad activa. Esta cantidad también puede depender de la altura, el peso, el sexo, la edad y el historial médico del paciente.

25 Un efecto terapéutico alivia, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la enfermedad e incluye curar una enfermedad. "Curación" significa que se eliminan los síntomas de la enfermedad activa. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos a largo plazo o permanentes de la enfermedad incluso después de obtenerse una curación (tal como daño tisular extenso).

30 "Tratar", "tratamiento" o "que trata", como se usa en el presente documento, se refiere a administrar una composición farmacéutica para fines terapéuticos. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece una enfermedad, lo que provoca un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como la mejora de los síntomas existentes, la prevención de síntomas adicionales, la mejora o prevención de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, el retraso o la prevención del desarrollo adicional de un trastorno y/o la reducción de la gravedad de los síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen.

35 Compuestos

40 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse como agentes antiproliferativos, por ejemplo, agentes anticancerígenos y antiangiogénicos y como inhibidores de la vía de señalización Wnt, por ejemplo, para tratar enfermedades o trastornos asociados con la señalización Wnt aberrante. Además, pueden usarse los compuestos como inhibidores de una o más cinasas, receptores de cinasa o complejos de cinasa. Dichos compuestos y composiciones también son útiles para controlar la proliferación celular, la diferenciación y/o la apoptosis.



I

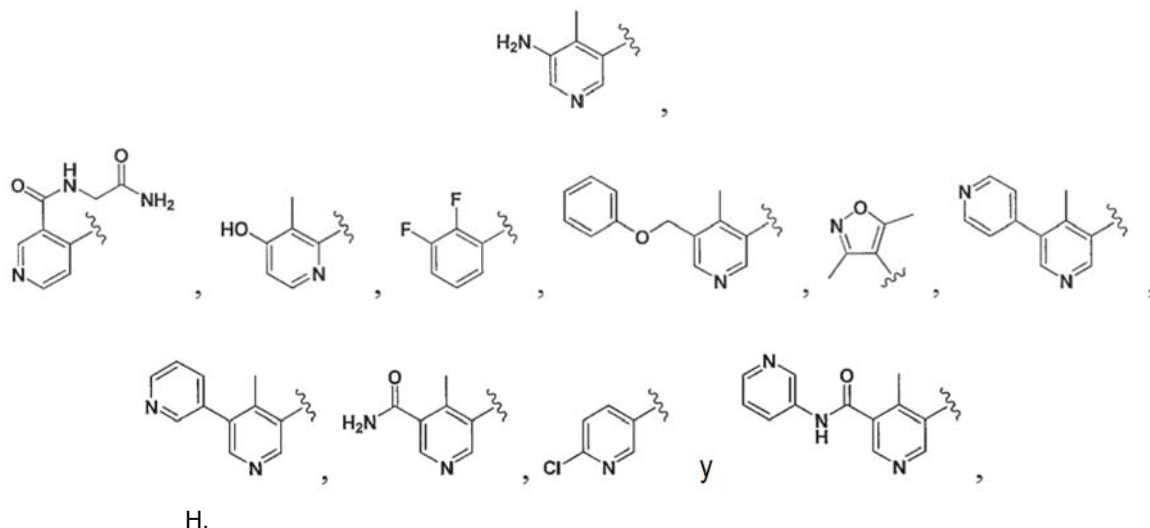
45 En algunas realizaciones de fórmula I, R¹, R² y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₉, haluro, -N(R¹⁰)₂, -XR¹⁰, CN, -OCF₃ y -CF₃.

50 En algunas realizaciones de fórmula I, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilR⁶, heterociclilR⁶, arilR⁶ y heteroarilR⁶.

55 En algunas realizaciones de fórmula I, cuando R³ es heteroarilo, el heteroarilo no se selecciona entre el grupo que consiste en isoquinolina, 1H-pirrolol[2,3-c]piridina y tetrazol.

En algunas realizaciones de fórmula I, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en $-(\text{alquil } C_{1-9})_n\text{carbocicliil}R^7$, $-(\text{alquil } C_{1-9})_n\text{heterocicliil}R^7$, $-(\text{alquil } C_{1-9})_n\text{aril}R^7$ y $-(\text{alquil } C_{1-9})_n\text{heteroaril}R^7$.

En algunas realizaciones de fórmula I, R^5 no es 4-piridil R^7 cuando R^1 , R^2 y R^4 son H, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en 3-piridil R^6 , 4-piridil R^6 , 2-piridil R^6 , fenil R^6 , tiazol R^6 , imidazol R^6 , pirimidin R^6 , oxazol R^6 ,

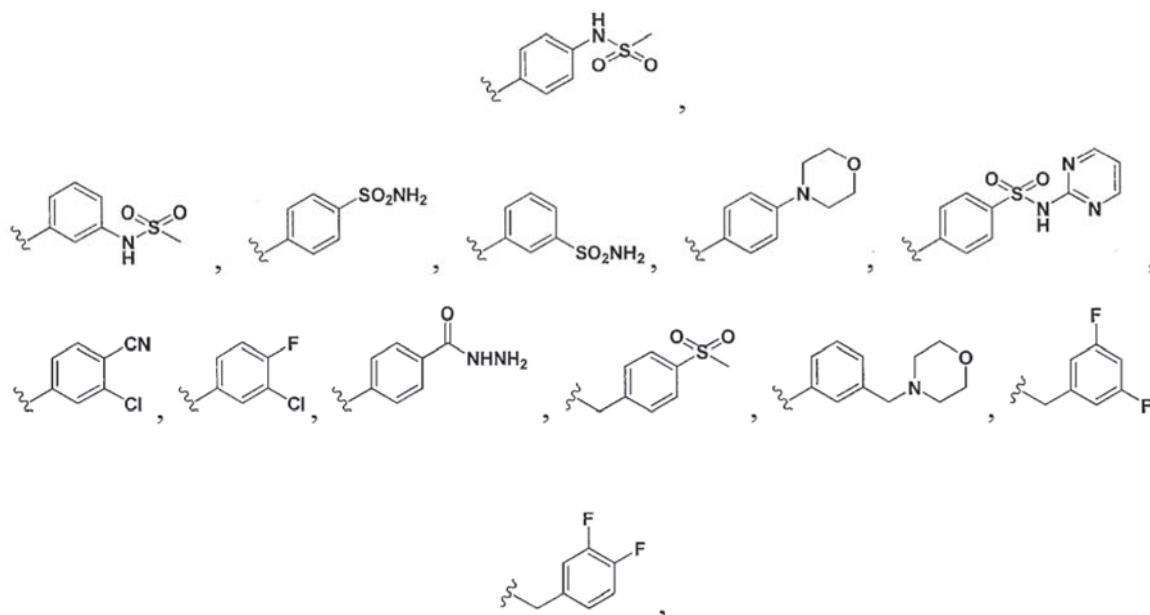


y R^6 y R^7 son ambos

En algunas realizaciones de fórmula I, R^5 no es $-(\text{CH}_2)(3\text{-piridil})R^7$ cuando R^1 , R^2 y R^4 son H, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en 3-piridil R^6 , 4-piridil R^6 y tiazol R^6 , y R^6 y R^7 son ambos H.

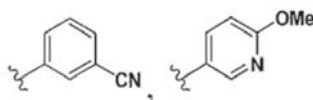
En algunas realizaciones de fórmula I, R^5 no es fenil R^7 cuando R^1 , R^2 y R^4 son H, R^3 es 4-piridil R^6 y R^6 y R^7 son ambos H.

En algunas realizaciones de fórmula I, R^3 no es 3-piridil R^6 cuando R^1 , R^2 y R^4 son H, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en fenil R^7 ,

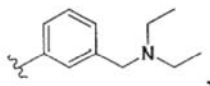


y R^6 y R^7 son ambos H.

En algunas realizaciones de fórmula I, R^3 no es oxazol R^6 cuando R^1 , R^2 y R^4 son H, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en



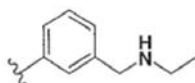
y



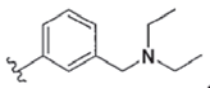
5

y R⁶ es H.

En algunas realizaciones de fórmula I, R³ no es tiazolR⁶ cuando R¹, R² y R⁴ son H, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en



y



15

y R⁶ es H.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada R⁶ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₉, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃, -CN, -XR¹⁰, -(alquil C₁₋₉)_ncarbocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_nheterocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_narilR⁸, -(alquil C₁₋₉)_nheteroarilR⁸, -C(=O)R¹¹, -N(R¹⁰)C(=O)R¹¹, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹⁰)₂, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹ y -SO₂R¹¹.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada R⁷ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₉, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃, -CN, -XR¹⁰, -(alquil C₁₋₉)_ncarbocicliR⁹, -(alquil C₁₋₉)_nheterocicliR⁹, -(alquil C₁₋₉)_narilR⁹, -(alquil C₁₋₉)_nheteroarilR⁹, -C(=O)R¹¹, -N(R¹⁰)C(=O)R¹¹, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹⁰)₂, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹ y -SO₂R¹¹.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada R⁸ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, haluro, amino, OCF₃, -CF₃-CN, -XR¹², -C(=O)R¹³, -N(R¹²)C(=O)R¹³, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹²)₂, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹²)SO₂R¹³ y -SO₂R¹³.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada R⁹ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃-CN, -XR¹², -C(=O)R¹³, -N(R¹²)C(=O)R¹³, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹²)₂, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹²)SO₂R¹³ y -SO₂R¹³.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₉, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹⁴)₂, -(alquil C₁₋₉)_ncarbocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_nheterocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_narilR⁸ y -(alquil C₁₋₉)_nheteroarilR⁸.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, -N(R¹⁴)₂, -(alquil C₁₋₉)_ncarbocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_nheterocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_narilR⁸ y -(alquil C₁₋₉)_nheteroarilR⁸.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₉, -(alquil C₁₋₉)_nN(R¹⁴)₂, -(alquil C₁₋₉)_ncarbocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_nheterocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_narilR⁸ y -(alquil C₁₋₉)_nheteroarilR⁸.

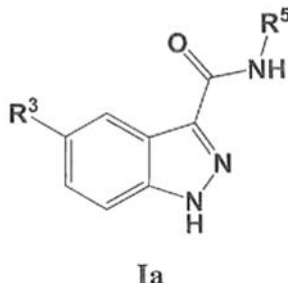
En algunas realizaciones de fórmula I, cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, -N(R¹⁴)₂, -(alquil C₁₋₉)_ncarbocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_nheterocicliR⁸, -(alquil C₁₋₉)_narilR⁸ y -(alquil C₁₋₉)_nheteroarilR⁸.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, carbocicliR⁸ y arilo.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, -O- y -S-.

En algunas realizaciones de fórmula I, cada n es 0 o 1.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos, sales o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de fórmula (Ia):



R³ es 3-piridilR⁶.

R⁵ es -heteroarilR⁷.

R⁶ es 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -(alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸ y -heterocicliR⁸.

Cada R⁷ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ sin sustituir, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃, -CN, -OR¹⁰, -(alquil C₁₋₂)heterocicliR⁹, -heterocicliR⁹, -arilR⁹, -C(=O)R¹¹, -N(R¹⁰)C(=O)R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -(alquil C₁₋₂)N(R¹⁰)₂ y -N(R¹⁰)SO₂R¹¹.

Cada R⁸ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, haluro, amino, OCF₃, -CF₃, -CN y -OR¹².

Cada R⁹ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃, -CN y -OR¹².

Cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)N(R¹⁴)₂ y -arilR⁸.

Cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, -N(R¹⁴)₂, -carbocicliR⁸ y -heterocicliR⁸.

Cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃.

Cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y carbocicliR⁸.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, el haluro es flúor.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -piridazinilR⁷.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -pirazinilR⁷.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -pirimidinilR⁷.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, el arilo es fenilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, cuando R⁵ es heteroarilo, el heteroarilo es 3-piridilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, cuando R⁵ es heteroarilo, el heteroarilo es 5-pirimidinilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, cuando R⁵ es heteroarilo, el heteroarilo es 4-piridazinilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, cuando R⁵ es heteroarilo, el heteroarilo es pirazolilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁶ es un heterocicliR⁸. Por ejemplo, el heterocicliR⁸ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azetidino y pirrolidinilo. En determinadas realizaciones, R⁶ es morfolinilo. En otra realización, R⁶ es piperazinilo. En otra realización, R⁶ es piperidinilo. En otra realización, R⁶ es pirrolidinilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁷ es un heterocicliR⁸. Por ejemplo, el heterocicliR⁸ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azetidino y pirrolidinilo. En determinadas realizaciones, R⁷ es morfolinilo. En otra realización, R⁷ es piperazinilo. En otra realización, R⁷ es piperidinilo. En otra realización, R⁷ es pirrolidinilo. En otra realización, R⁷ es azetidino.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R¹¹ es un heterocicliR⁸. Por ejemplo, el heterocicliR⁸ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azetidino y pirrolidinilo. En

determinadas realizaciones, R^{11} es morfolinilo. En otra realización, R^{11} es piperazinilo. En otra realización, R^{11} es piperidinilo. En otra realización, R^{11} es pirrolidinilo. En otra realización, R^{11} es azetidinilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^{11} es un carbociclilo. Por ejemplo, el carbociclilo puede seleccionarse entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{11} es ciclopropilo. En otra realización, R^{11} es ciclobutilo. En otra realización, R^{11} es ciclopentilo. En otra realización, R^{11} es ciclohexilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^6 es un sustituyente y el sustituyente es -heterocicliIIR⁸.

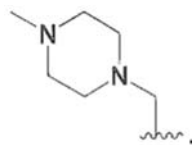
En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^6 es un sustituyente y el sustituyente es -(CH₂)heterocicliIIR⁸.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^6 es un sustituyente y el sustituyente es -(CH₂)pirrolidinilIR⁸.

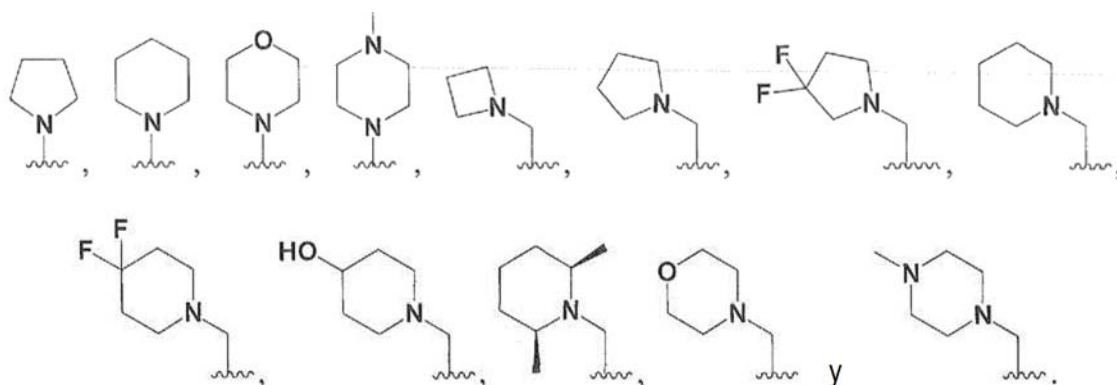
En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^6 es un sustituyente y el sustituyente es -(CH₂)pirrolidinilIR⁸ en el que R^8 son dos sustituyentes y ambos sustituyentes son haluros.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^6 es un sustituyente y el sustituyente es -(CH₂)piperidinilIR⁸.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^6 es un sustituyente y el sustituyente es



En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^6 es un sustituyente y el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en



En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es de 1 a 2 sustituyentes.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es un haluro.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es -NH₂.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es -OH.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es -CN.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es -OR¹⁰ y R^{10} es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es -fenilR⁹.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es -(CH₂)N(R¹⁰)₂.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-(CH_2)N(R^{10})_2$ en el que cada R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-(CH_2)heterociclilR^9$.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-(CH_2)pirrolidinilR^9$.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-heterociclilR^9$.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-fenoxiR^9$.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-fenilR^9$.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$.

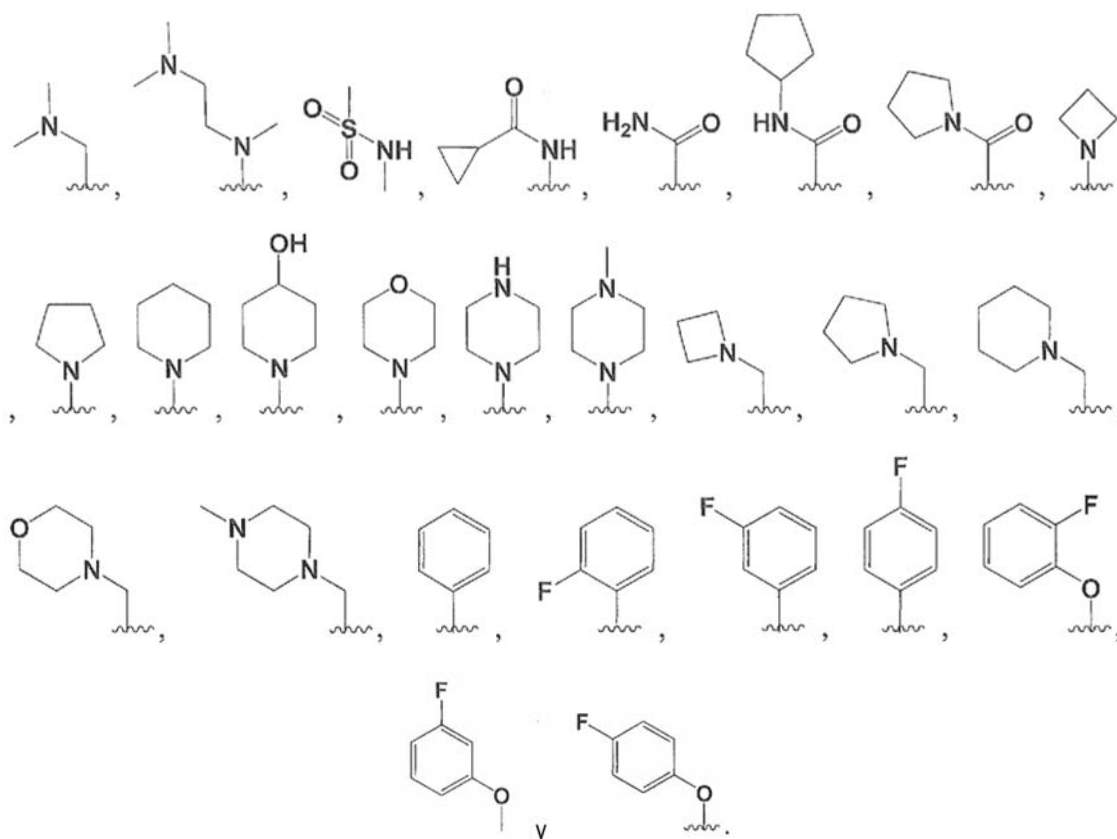
En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ en el que R^{11} es un carbociclo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-N(R^{10})_2$.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente es $-C(=O)R^{11}$ en el que R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en $-heterociclilR^8$ y $-N(R^{10})_2$.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 son dos sustituyentes y los sustituyentes son alquilo C_{1-3} sin sustituir y $-heterociclilR^9$.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^7 es un sustituyente y el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en



En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^8 es un sustituyente.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^8 es de 1 a 2 sustituyentes.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R^8 es H.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁸ es un sustituyente y el sustituyente es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁸ es un sustituyente y el sustituyente es -OH.

5 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁸ es un sustituyente y el sustituyente es un haluro.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁸ son dos sustituyentes y los sustituyentes son haluros.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁹ es un sustituyente.

10 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁹ es de 1 a 2 sustituyentes.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁹ es H.

15 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁹ es un sustituyente y el sustituyente es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁹ es un sustituyente y el sustituyente es -OH.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁹ es un sustituyente y el sustituyente es un haluro.

20 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁹ son dos sustituyentes y los sustituyentes son haluros.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R⁸ es un alquilo -C₁₋₃. Por ejemplo, el alquilo -C₁₋₃ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. En determinadas realizaciones, R⁸ es metilo. En otra realización, R⁸ es etilo.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R¹⁰ es un alquilo -C₁₋₃. Por ejemplo, el alquilo -C₁₋₃ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es metilo. En otra realización, R¹⁰ es etilo. En otra realización, R¹⁰ es n-propilo. En otra realización, R¹⁰ es iso-propilo.

30 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R¹¹ es un alquilo -C₁₋₃. Por ejemplo, el alquilo -C₁₋₃ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo. En determinadas realizaciones, R¹¹ es metilo. En otra realización, R¹¹ es etilo. En otra realización, R¹¹ es n-propilo. En otra realización, R¹¹ es iso-propilo.

35 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R¹⁴ es un alquilo -C₁₋₃. Por ejemplo, el alquilo -C₁₋₃ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es metilo. En otra realización, R¹⁴ es etilo. En otra realización, R¹⁴ es n-propilo. En otra realización, R¹⁴ es iso-propilo.

40 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ y R⁸ son ambos H; y el heterociclilo es un anillo de 5 miembros.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ y R⁸ son ambos H; y el heterociclilo es un anillo de 6 miembros.

45 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ es un sustituyente que consiste en CN; R⁸ es H; y el heterociclilo es un anillo de 5 miembros.

50 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ es un sustituyente que consiste en CN; R⁸ es H; y el heterociclilo es un anillo de 6 miembros.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ es un sustituyente que consiste en CF₃; R⁸ es H; y el heterociclilo es un anillo de 6 miembros.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ es un sustituyente que consiste en -heterocicliR⁹; cada R⁸ y R⁹ es H; y los heterociclos se seleccionan independientemente entre un anillo de 5 o 6 miembros.

60 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ es un sustituyente que consiste en -heterocicliR⁹; cada R⁸ y R⁹ es un sustituyente independientemente seleccionado entre H y -OH; y los heterociclos se seleccionan independientemente entre un anillo de 5 o 6 miembros.

65

En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ es un sustituyente que consiste en -C(=O)R¹¹; R¹¹ es -heterocicliR⁸; cada R⁸ es H; y los heterociclos se seleccionan independientemente entre un anillo de 5 o 6 miembros.

5 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ es un sustituyente que consiste en -heterocicliR⁹; cada R⁸ y R⁹ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H y F con la condición de que al menos un sustituyente en un heterociclo es flúor; y cada heterociclo es un anillo de 5 miembros.

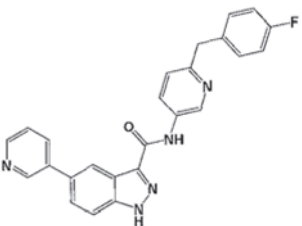
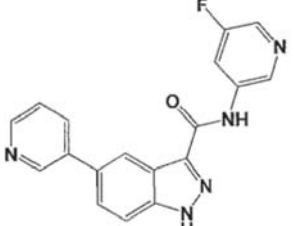
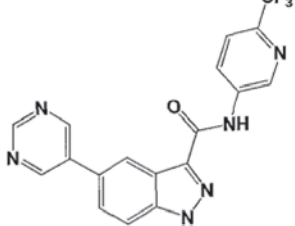
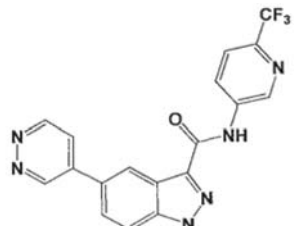
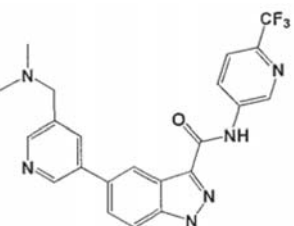
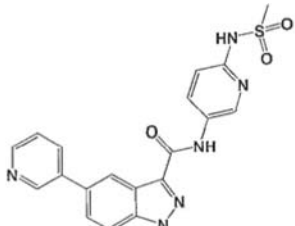
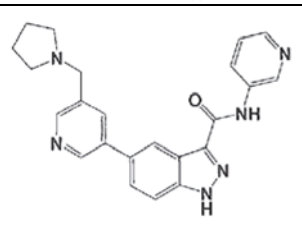
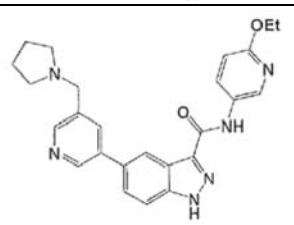
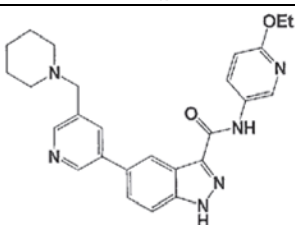
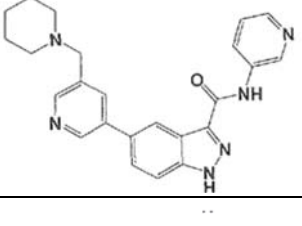
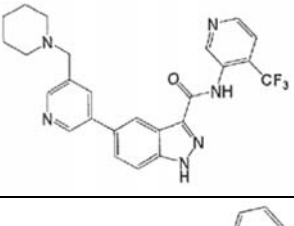
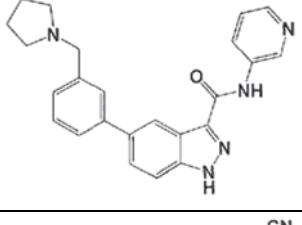
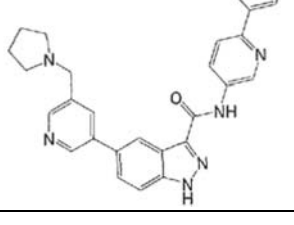
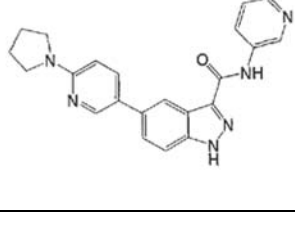
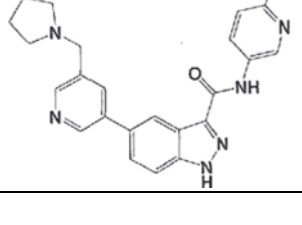
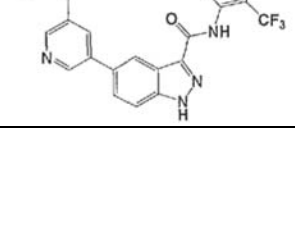
10 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R³ es -3-piridilR⁶ y R⁵ es -3-piridilR⁷; R⁶ es un sustituyente que consiste en - (alquil C₁₋₂)heterocicliR⁸; R⁷ es H; R⁸ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H y F con la condición de que al menos un sustituyente es flúor; y el heterocicli es un anillo de 5 miembros.

En la tabla 1 se muestran compuestos ilustrativos de fórmula (Ia).

15

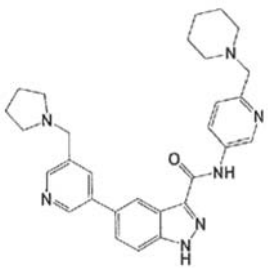
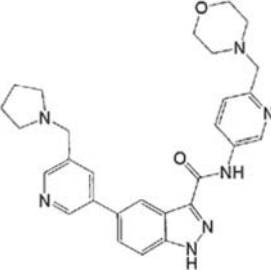
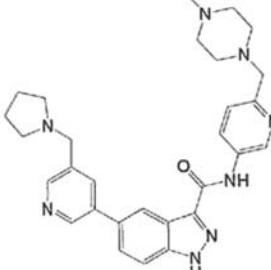
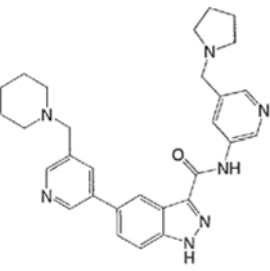
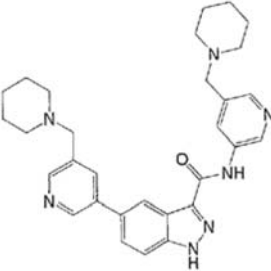
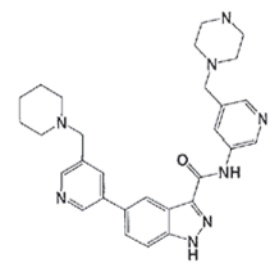
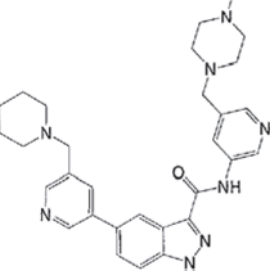
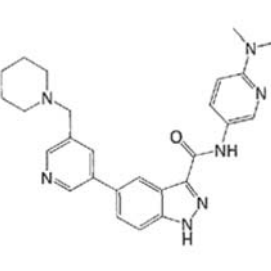
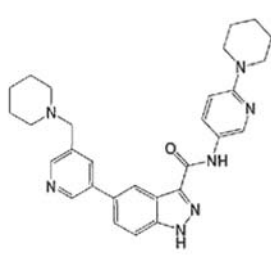
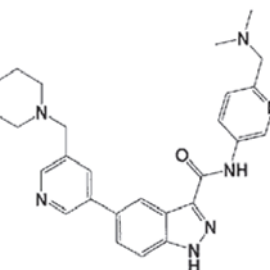
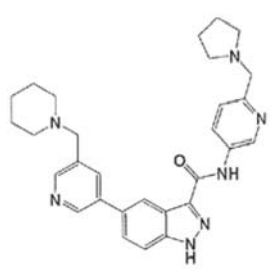
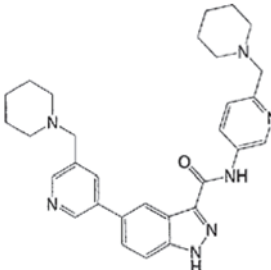
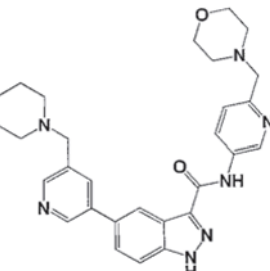
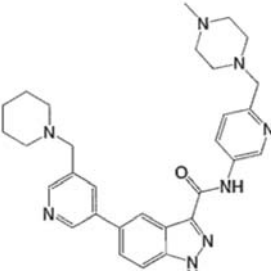
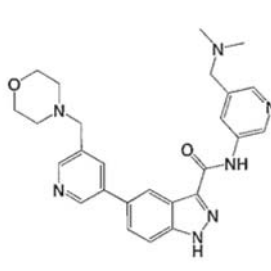
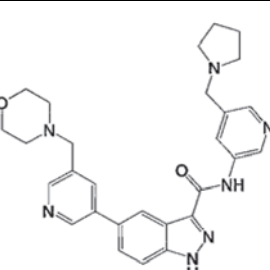
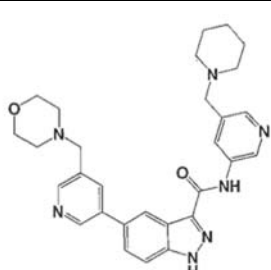
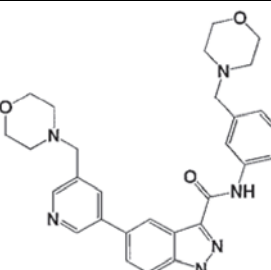
Tabla 1.

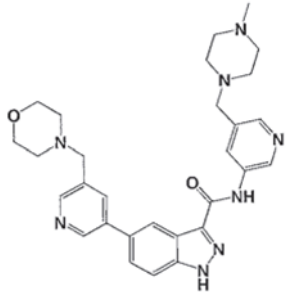
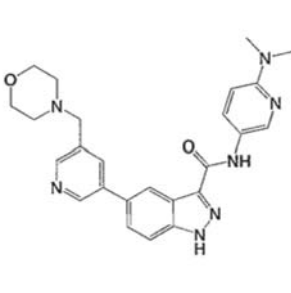
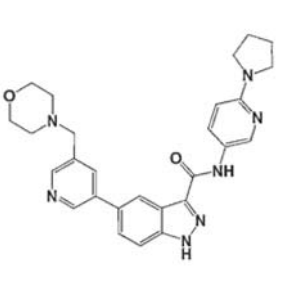
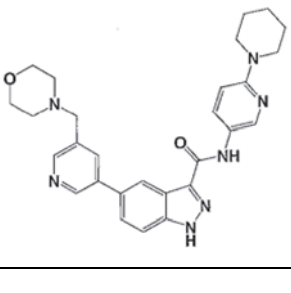
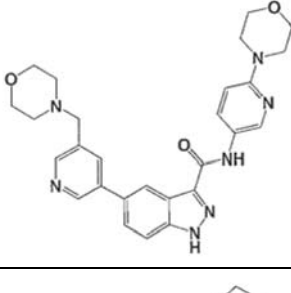
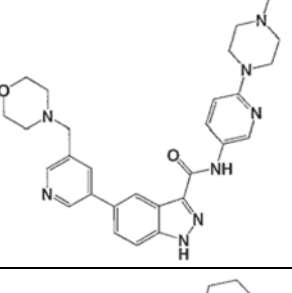
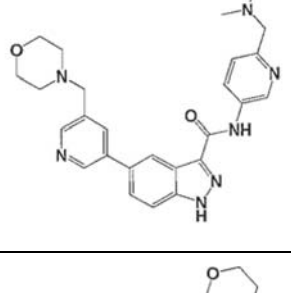
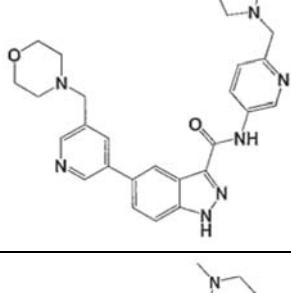
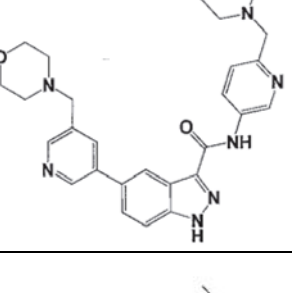
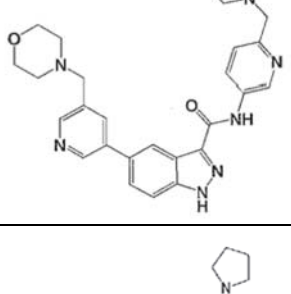
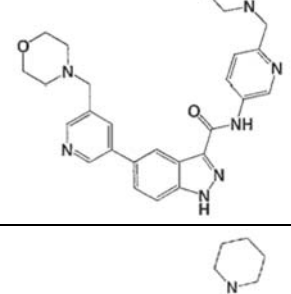
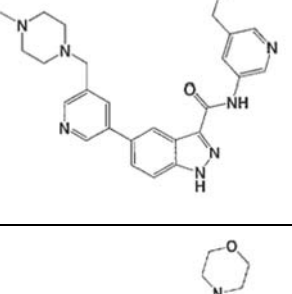
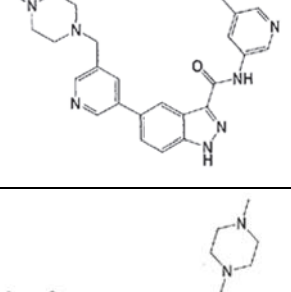
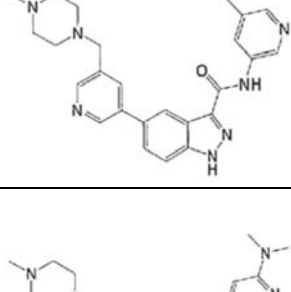
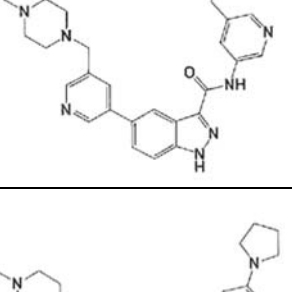
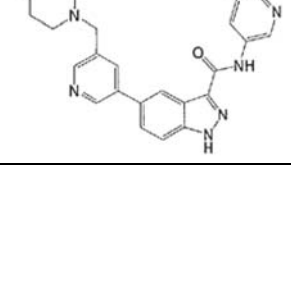
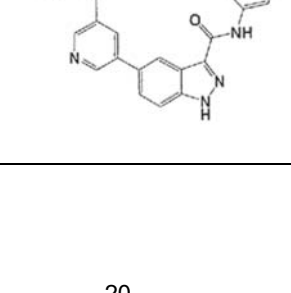
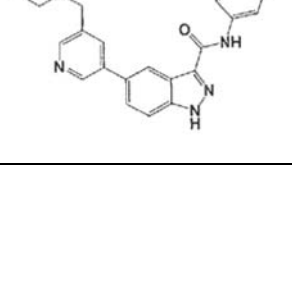
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	

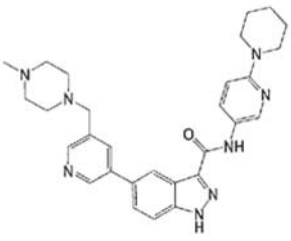
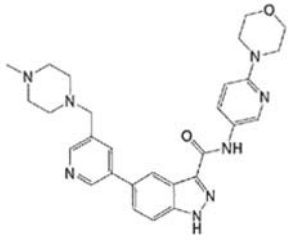
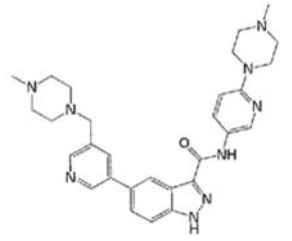
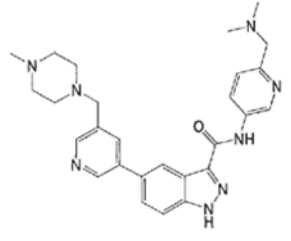
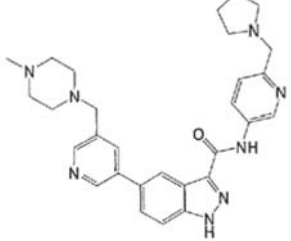
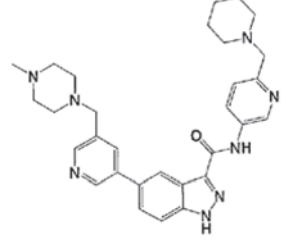
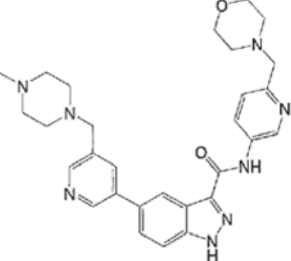
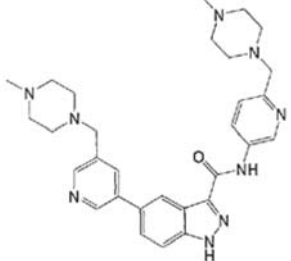
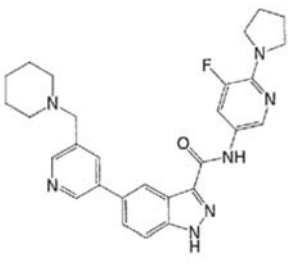
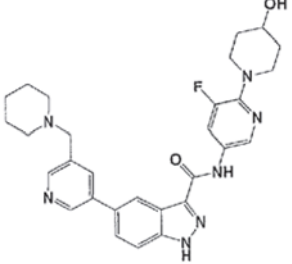
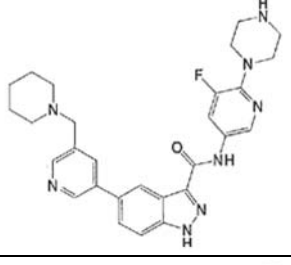
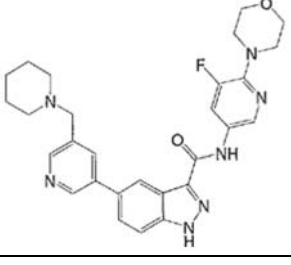
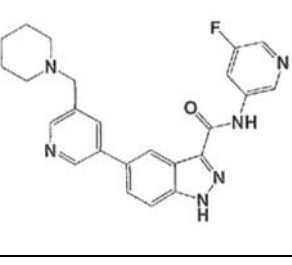
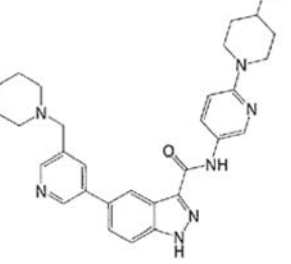
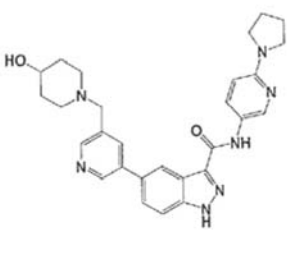
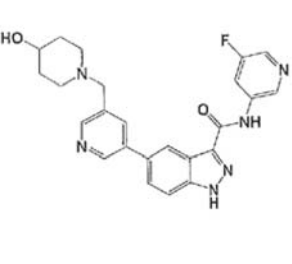
22		23		24	
25		26		27	
43		44		45	
46		47			
49		50		51	
52					
				57	

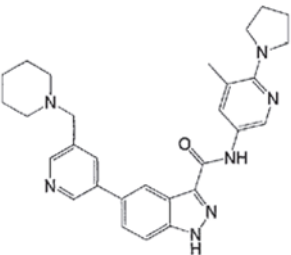
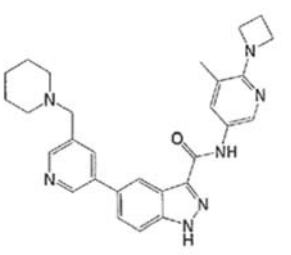
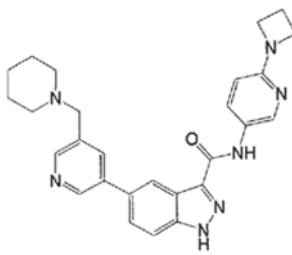
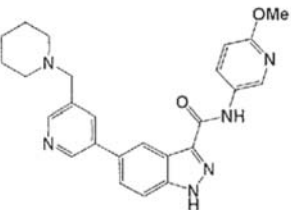
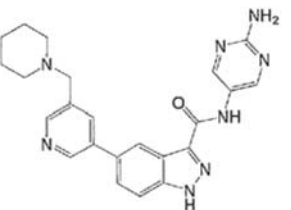
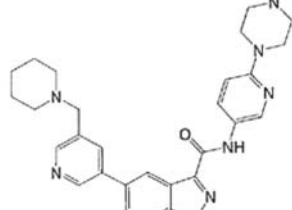
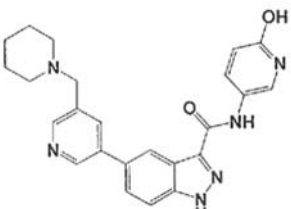
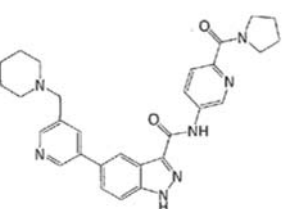
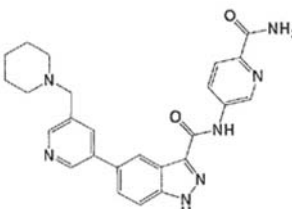
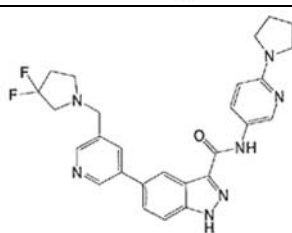
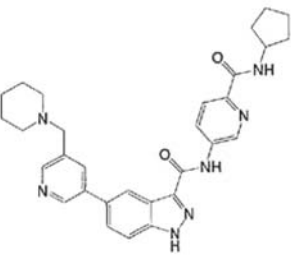
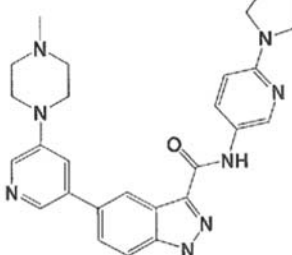
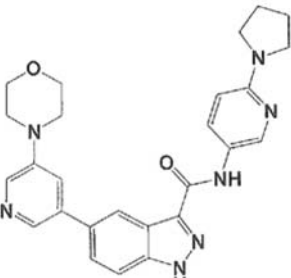
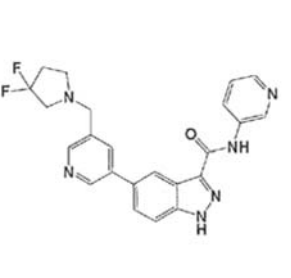
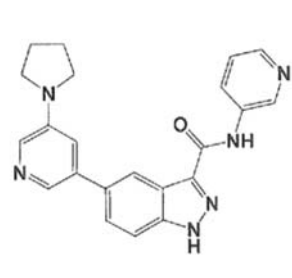
61		62		63	
64		65			
		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77			
				81	

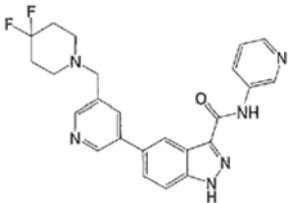
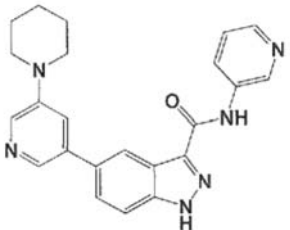
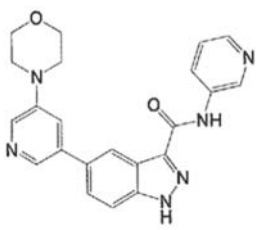
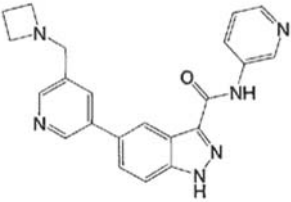
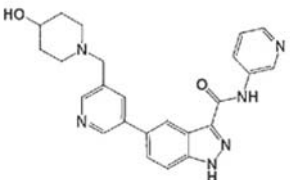
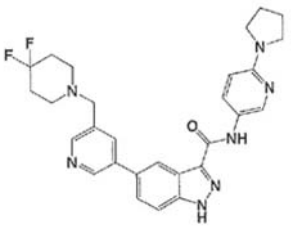
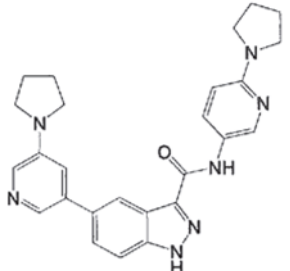
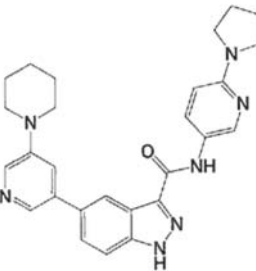
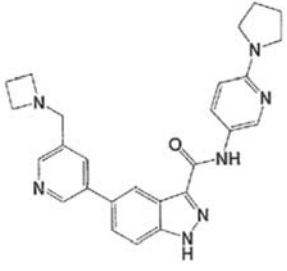
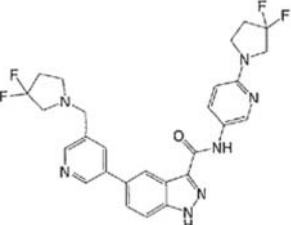
				84	
85		86			
97					
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	

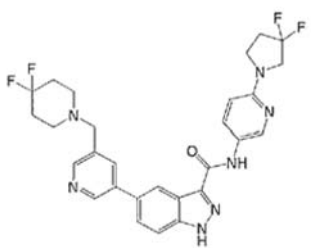
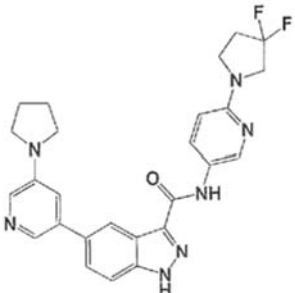
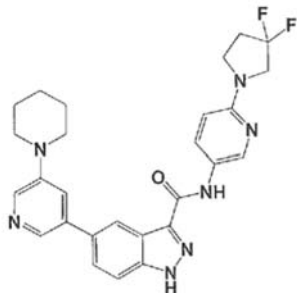
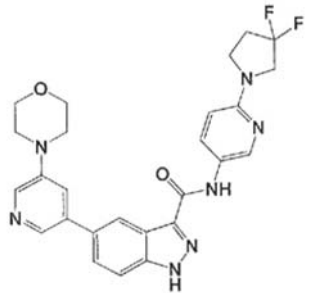
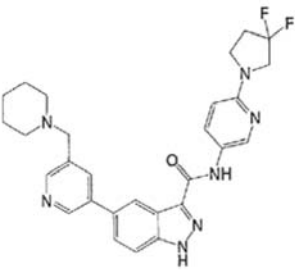
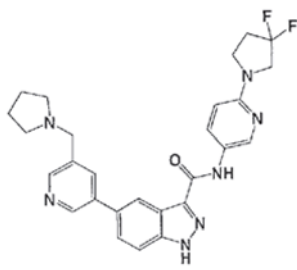
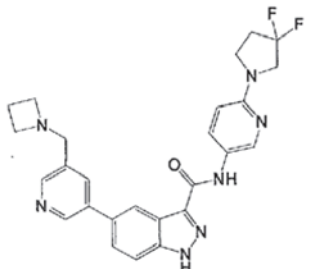
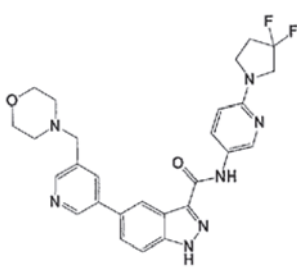
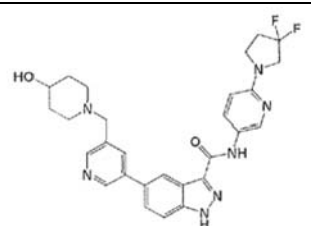
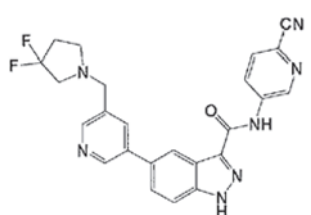
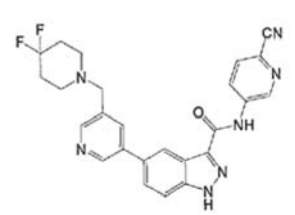
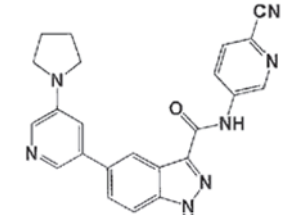
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	

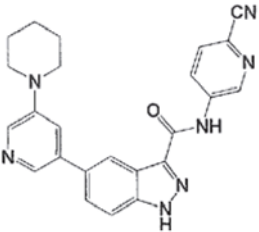
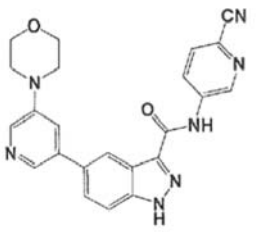
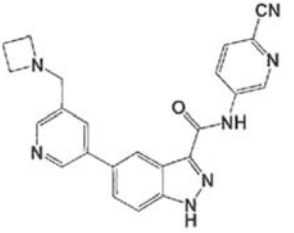
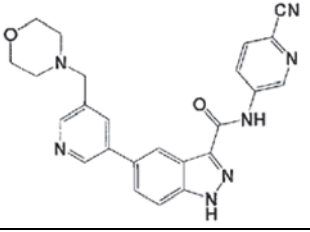
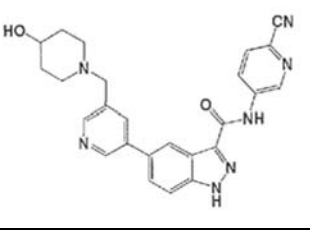
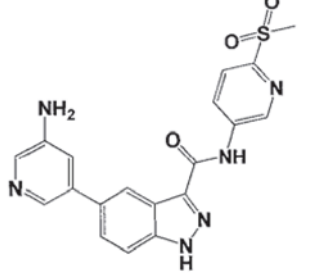
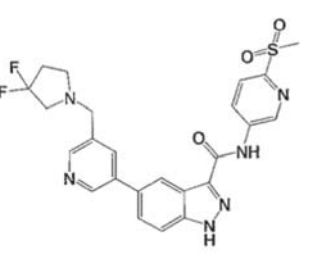
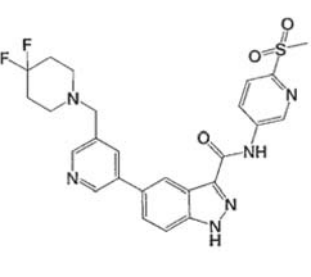
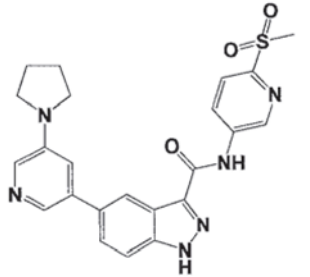
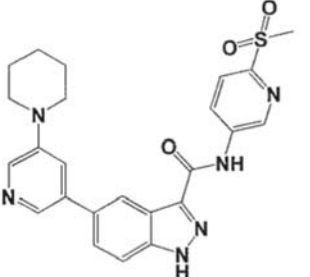
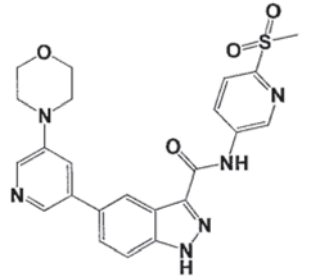
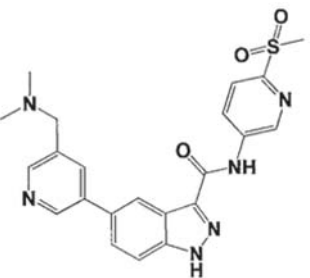
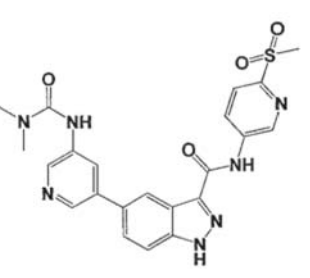
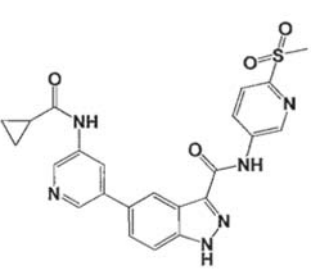
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	

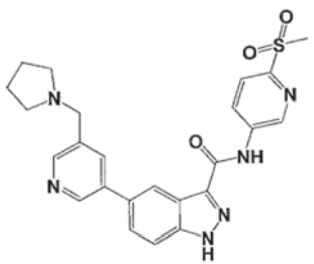
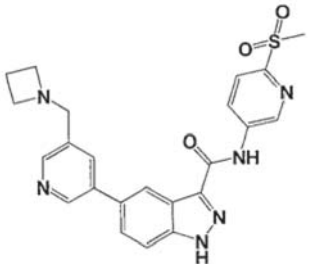
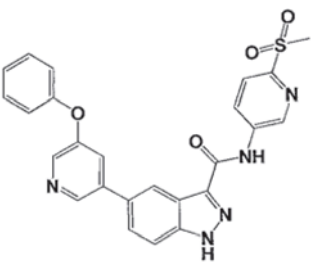
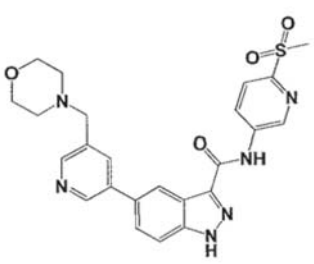
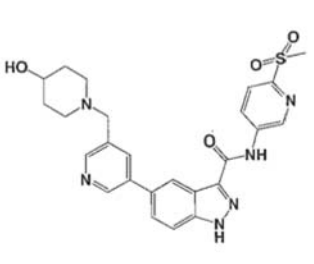
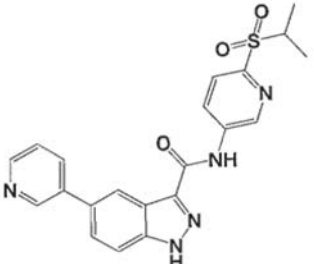
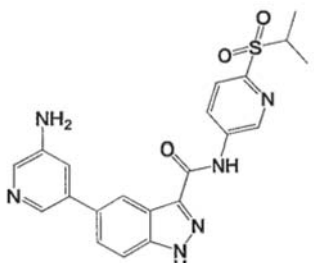
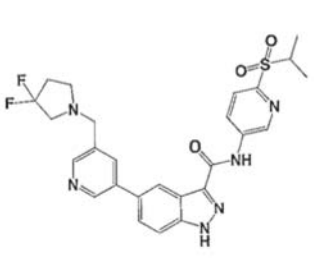
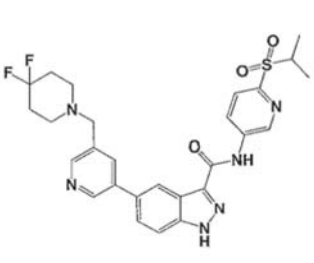
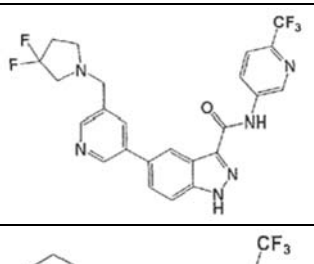
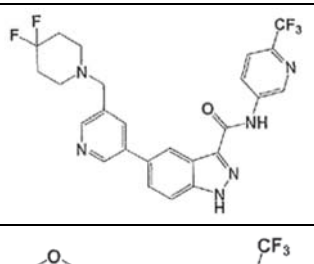
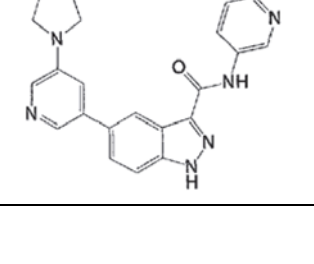
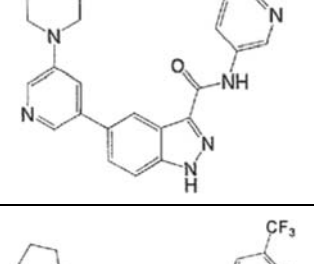
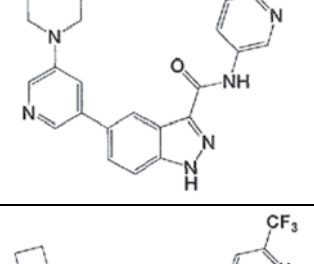
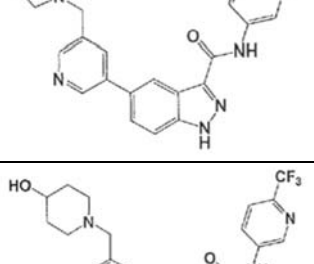
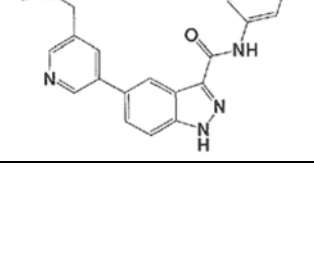
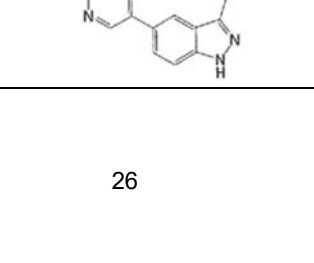
154		155		156	
157		158		159	
160		161			
		164		165	
166		167		168	
169		170		171	

172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
				183	
184				186	
187		188		189	

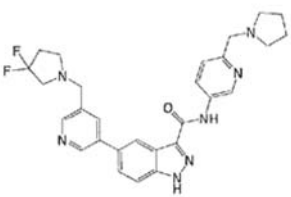
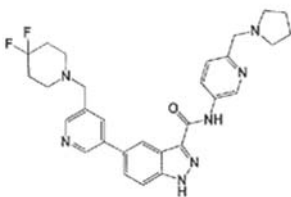
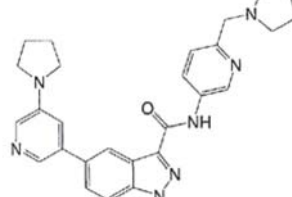
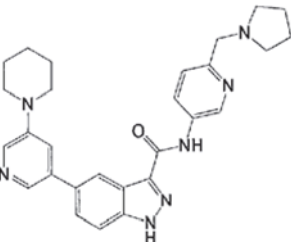
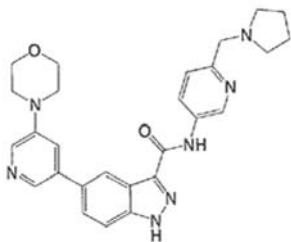
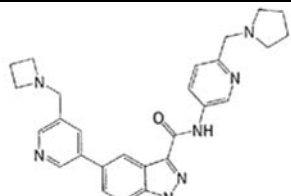
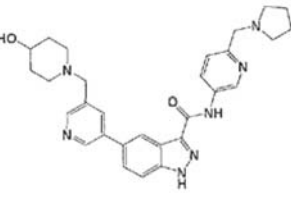
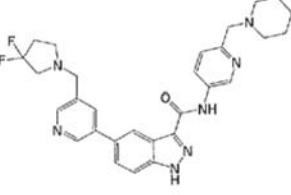
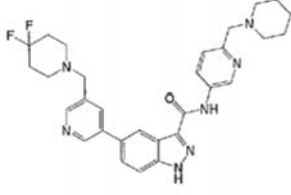
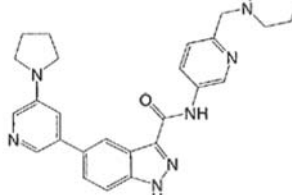
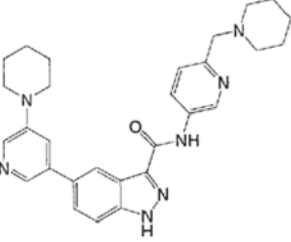
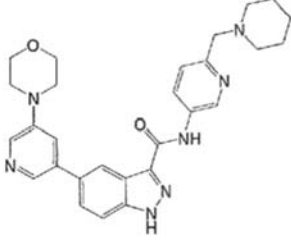
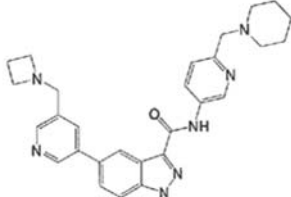
				192	
193		194		195	
196				198	
199		200			
		203			
				207	

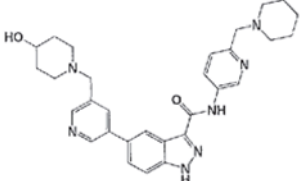
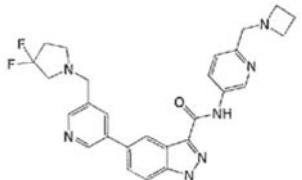
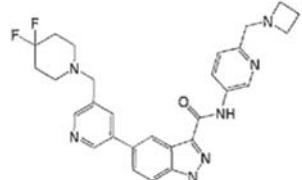
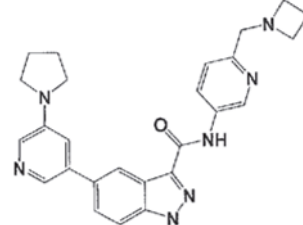
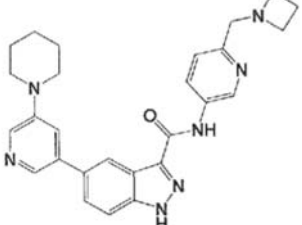
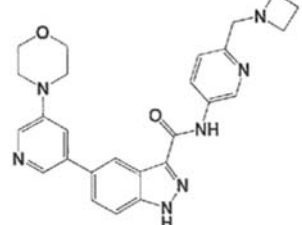
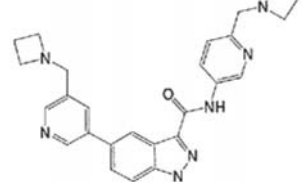
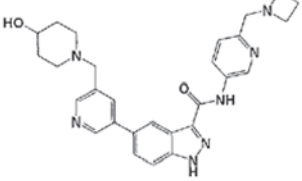
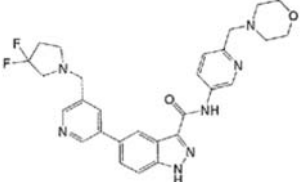
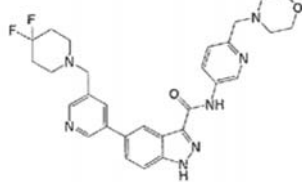
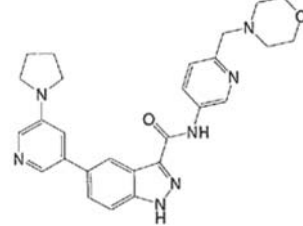
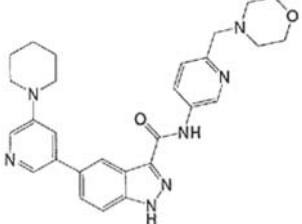
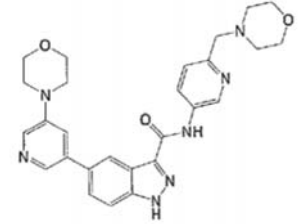
208		209		210	
211					
		215		216	
217				219	
220					
223		224		225	

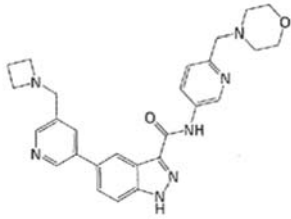
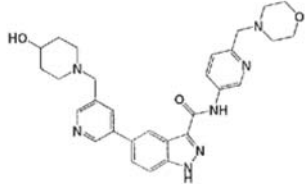
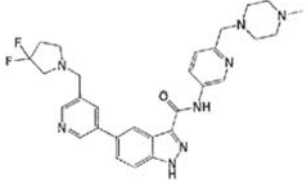
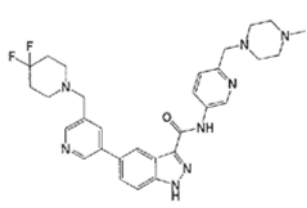
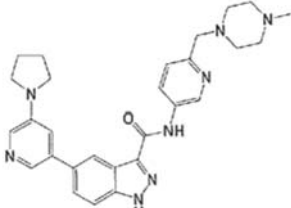
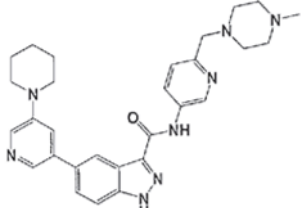
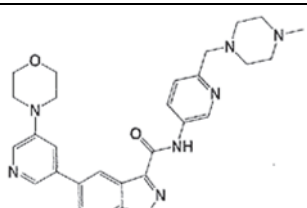
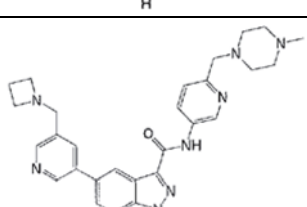
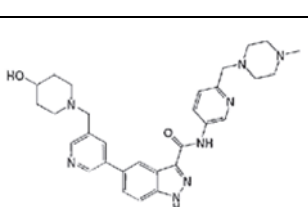
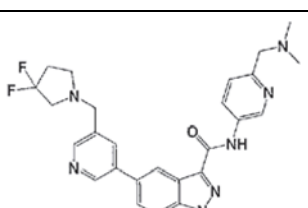
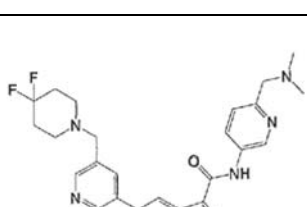
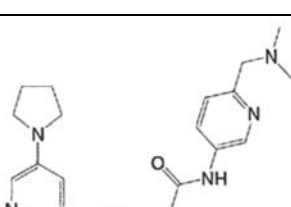
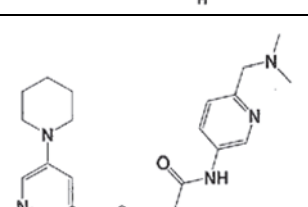
226		227			
		230			
232		233			
235		236		237	
238		239		240	
241		242		243	

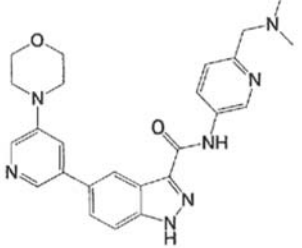
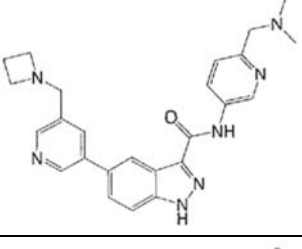
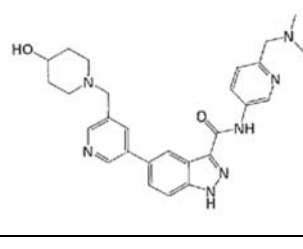
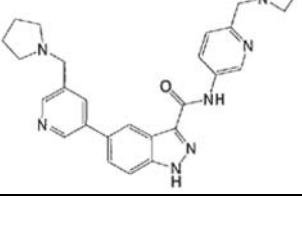
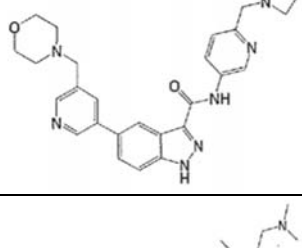
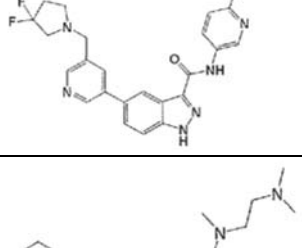
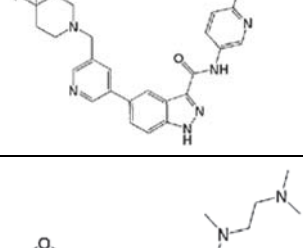
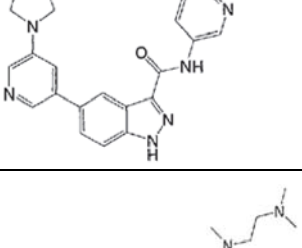
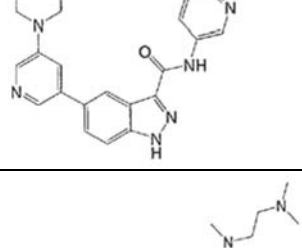
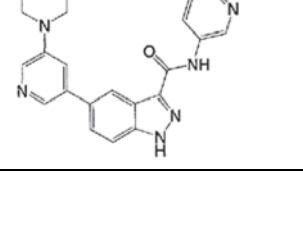
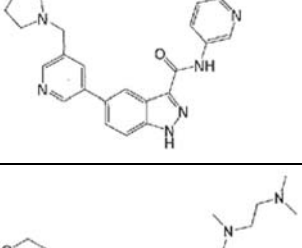
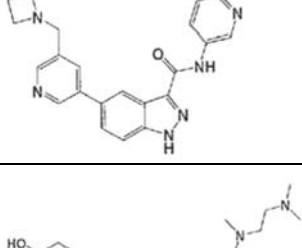
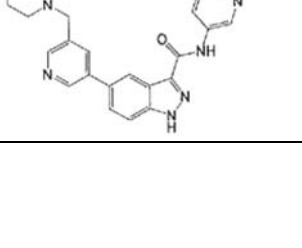
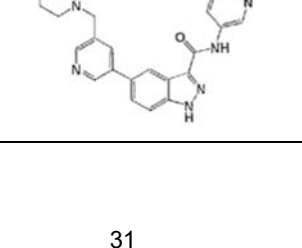
244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	
		266		267	
268		269		270	
		272		273	
		275			

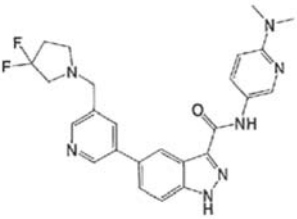
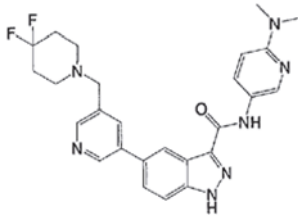
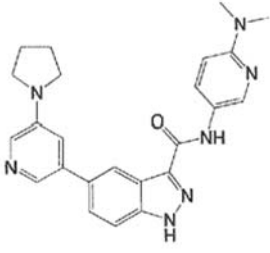
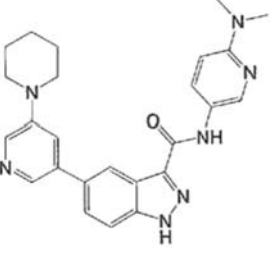
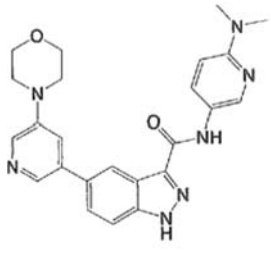
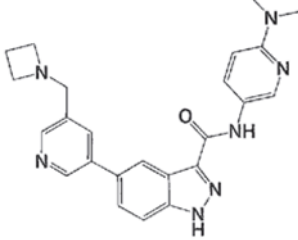
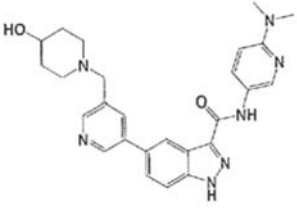
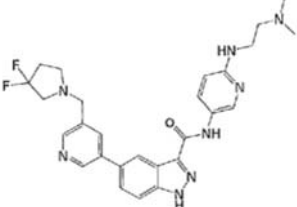
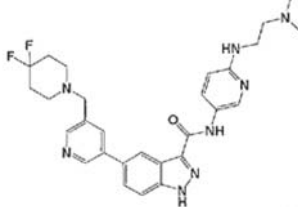
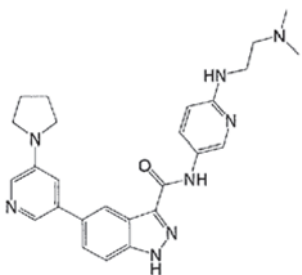
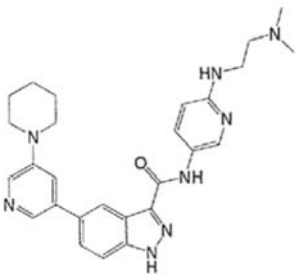
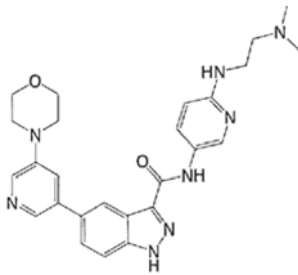
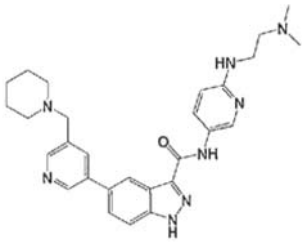
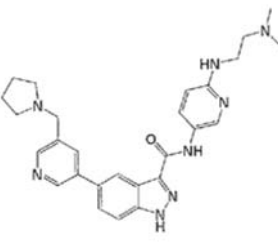
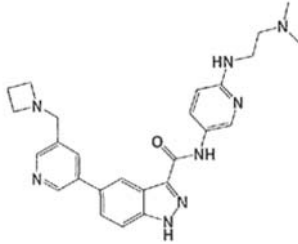
		293		294	
295		296		297	
301		302			
304		305			
		308		309	
310		311		312	
316		317			
319		320			

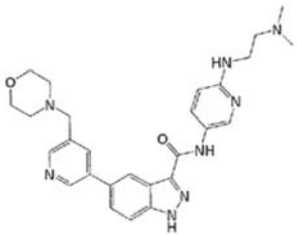
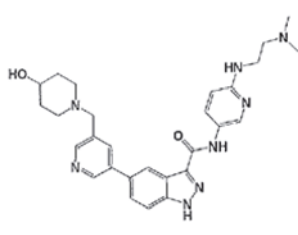
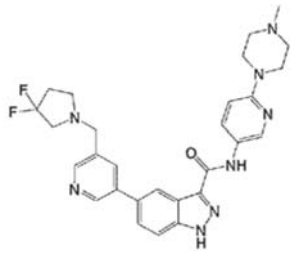
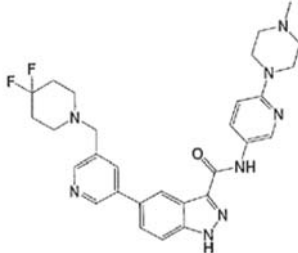
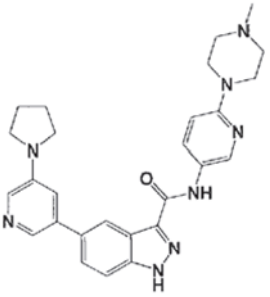
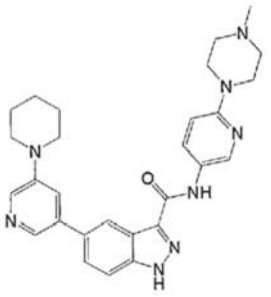
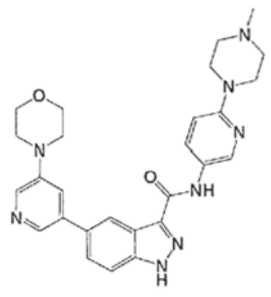
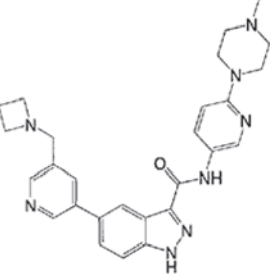
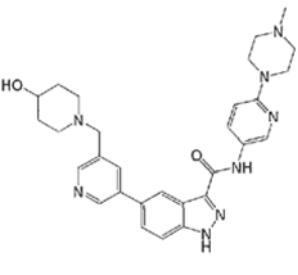
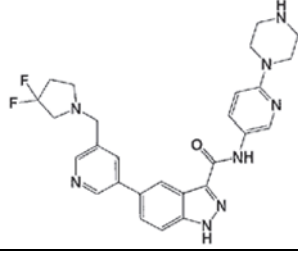
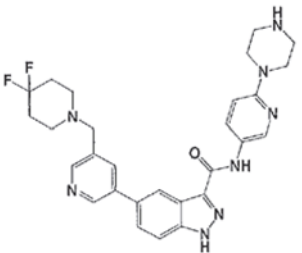
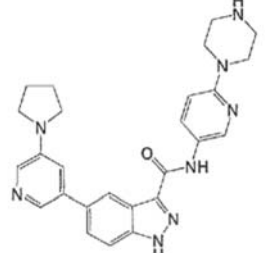
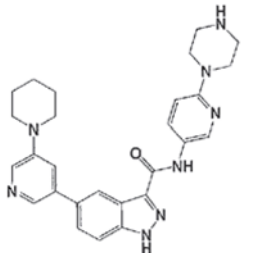
322		323		324	
325		326			
		329			
331					
334		335		336	
337		338			
		341			

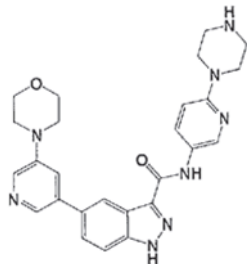
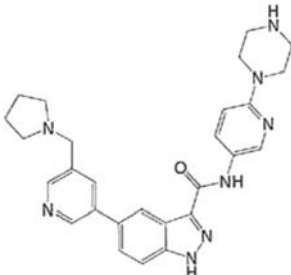
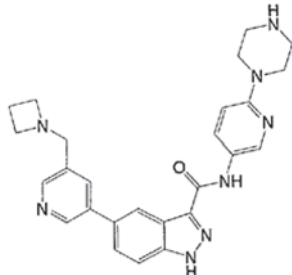
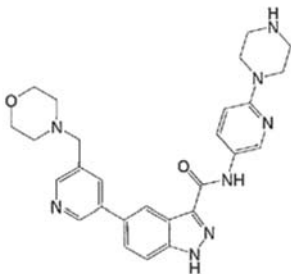
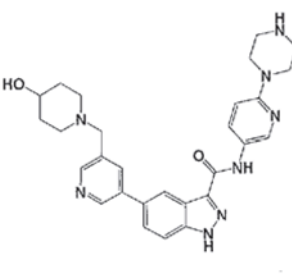
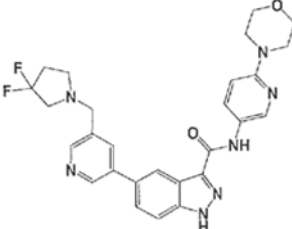
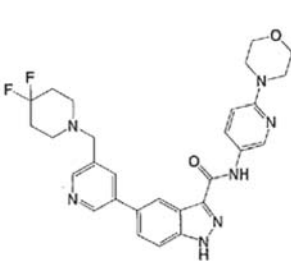
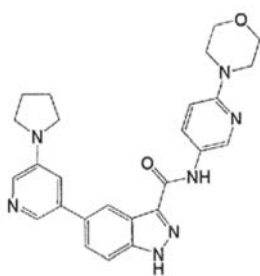
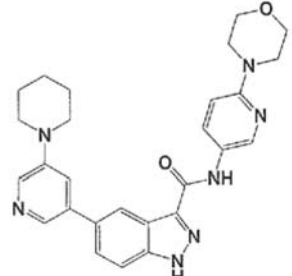
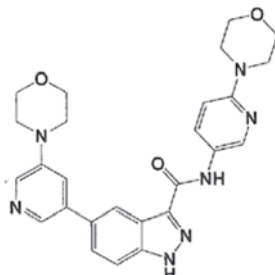
343					
346		347		348	
349		350			
		353			
355					
358		359		360	
361		362			

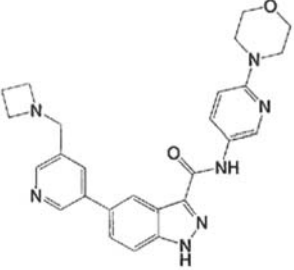
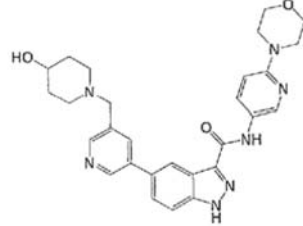
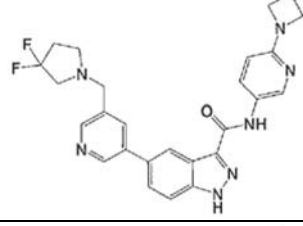
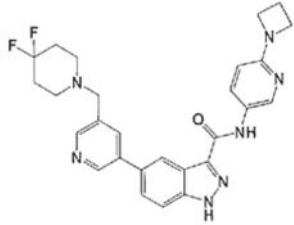
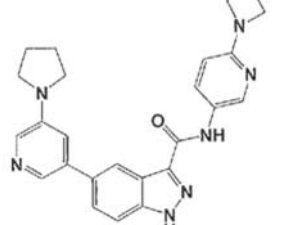
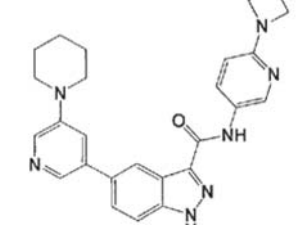
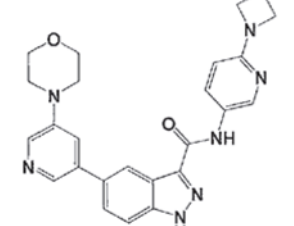
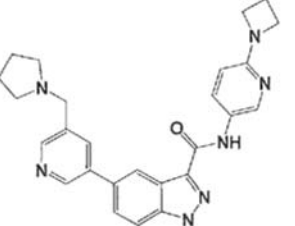
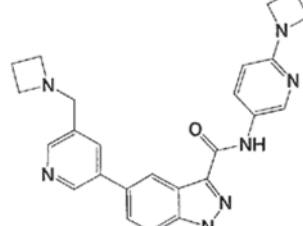
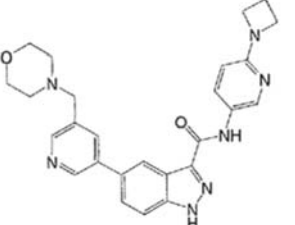
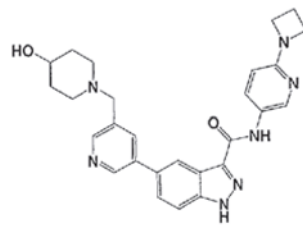
		365			
367				369	
370		371		372	
373					
376				378	
				381	
382		383		384	

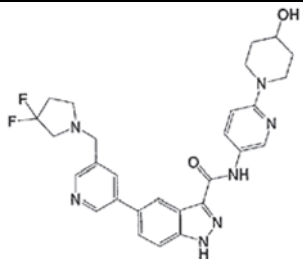
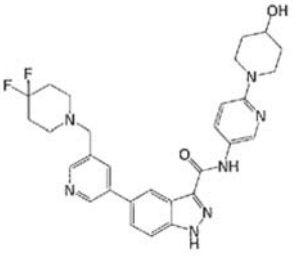
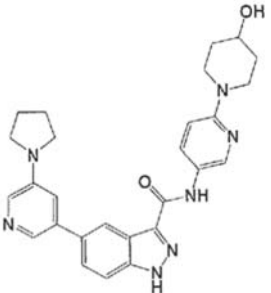
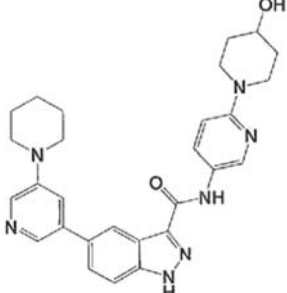
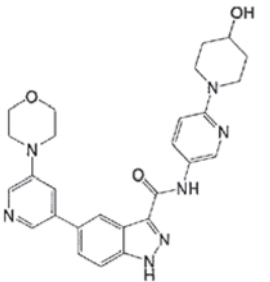
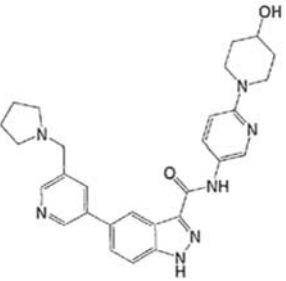
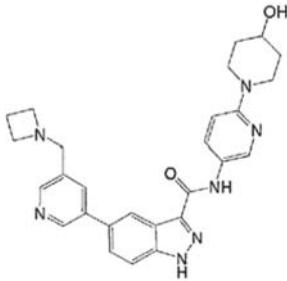
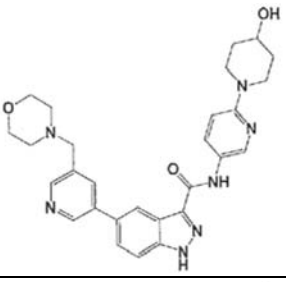
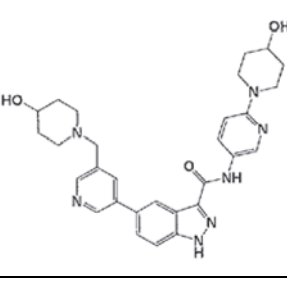
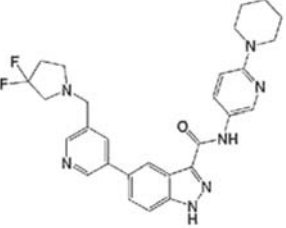
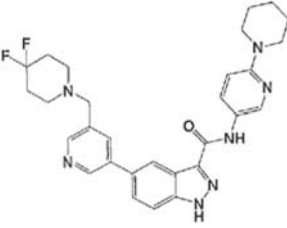
385					
388				390	
391		392			
		395		396	
397		398		399	
403		404			
406		407			

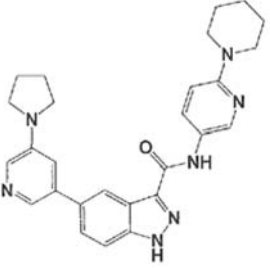
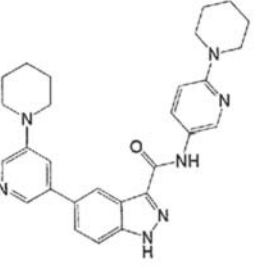
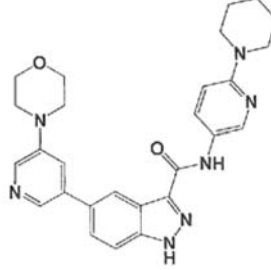
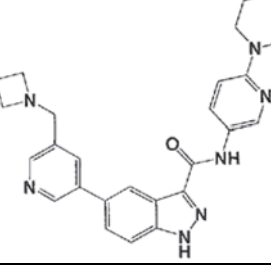
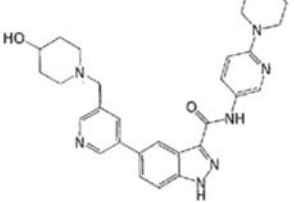
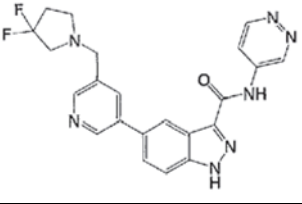
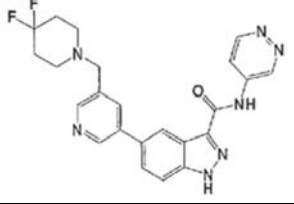
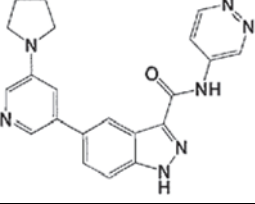
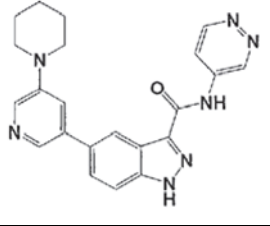
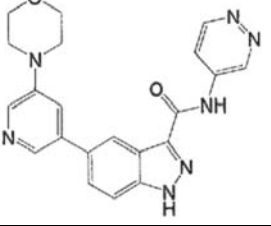
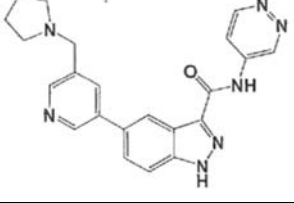
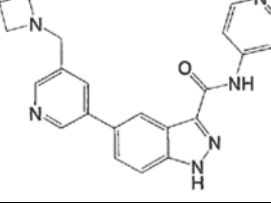
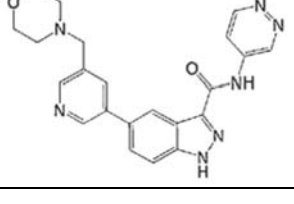
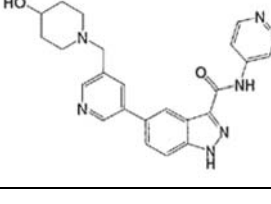
		410		411	
412		413		414	
				417	
		419			
		422		423	
424		425		426	
430		431		432	

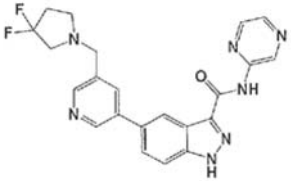
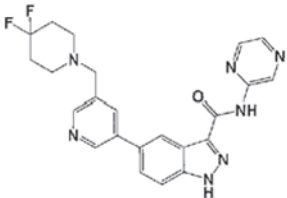
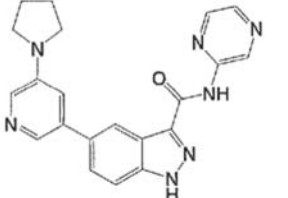
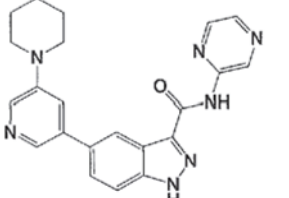
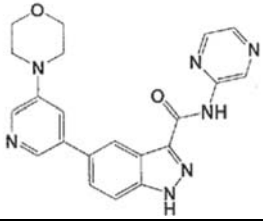
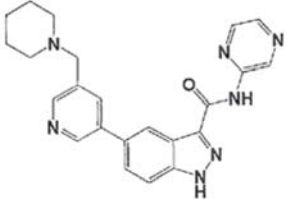
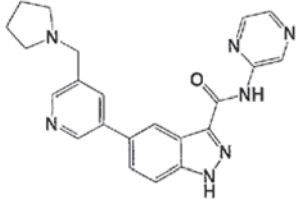
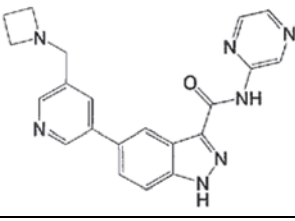
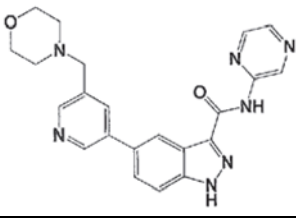
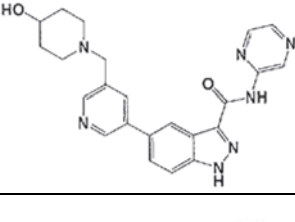
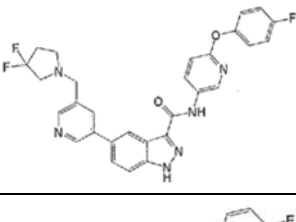
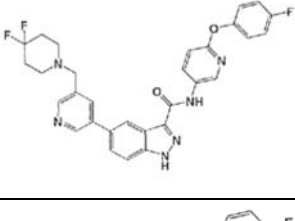
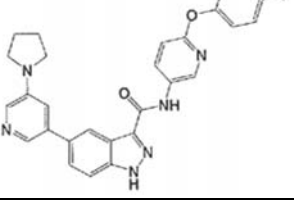
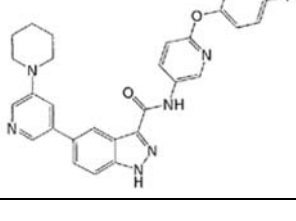
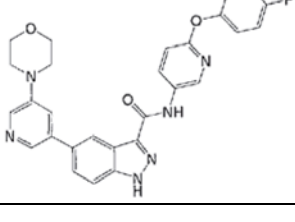
		434		435	
		437		438	
439		440		441	
442				444	
				447	
448		449		450	

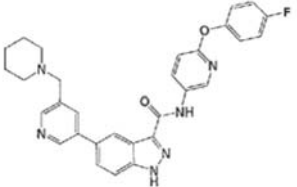
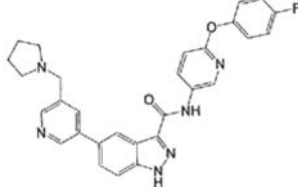
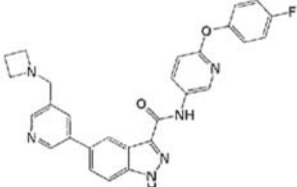
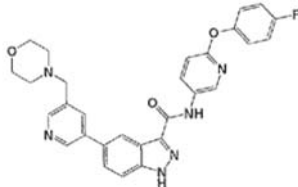
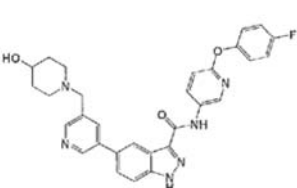
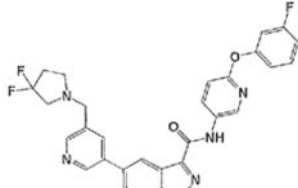
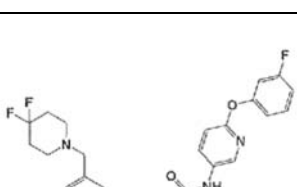
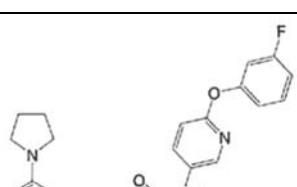
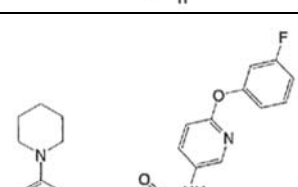
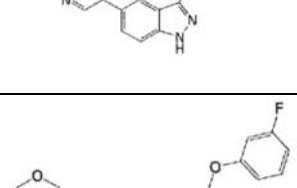
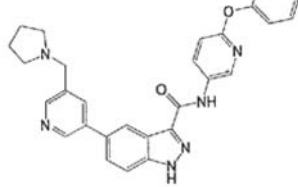
451					
		455		456	
		458		459	
				462	
463		464		465	
466					

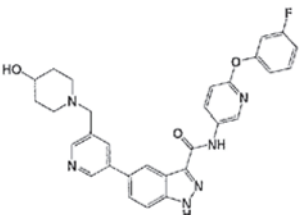
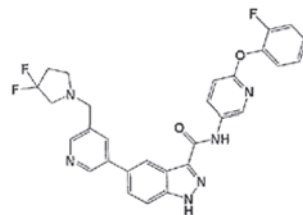
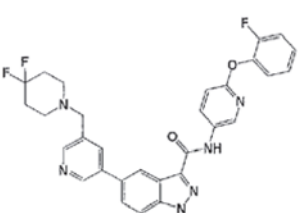
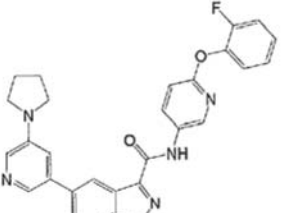
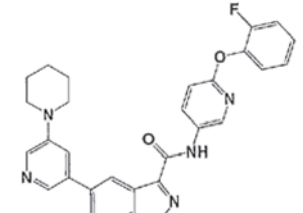
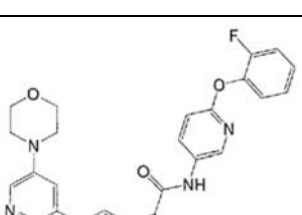
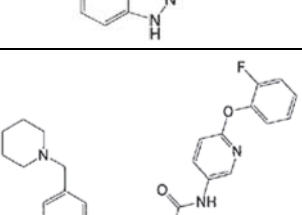
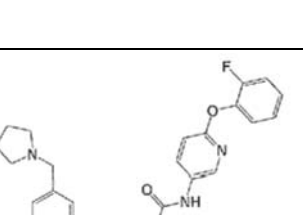
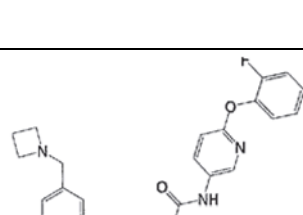
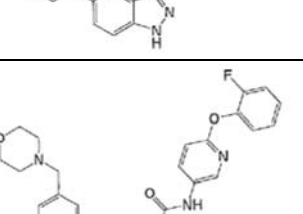
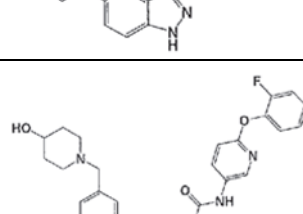
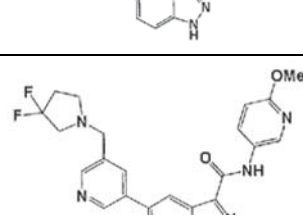
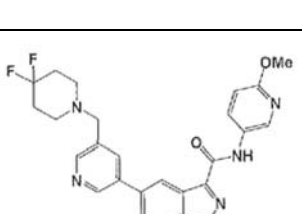
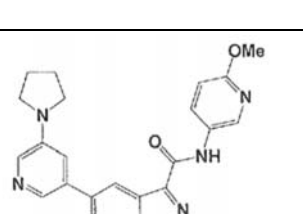
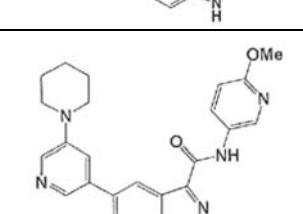
469				471	
				474	
475		476		477	
478					
		482		483	
		485		486	

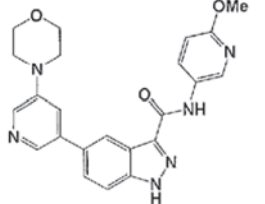
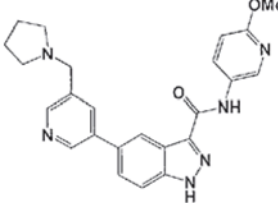
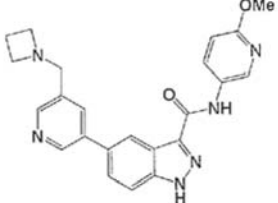
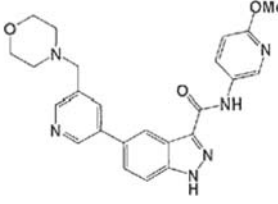
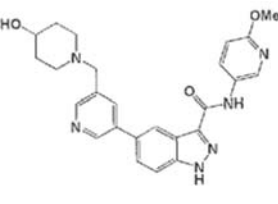
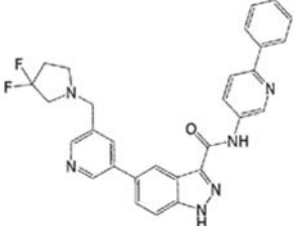
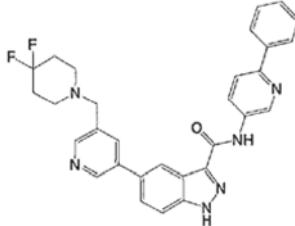
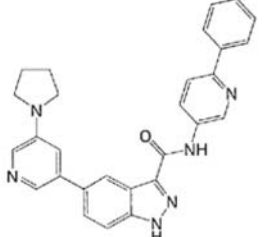
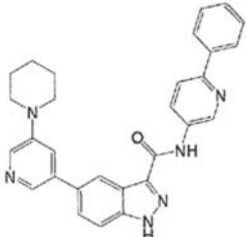
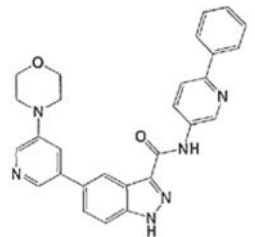
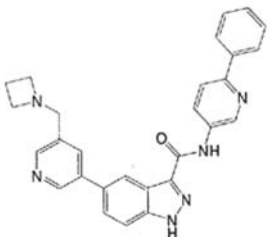
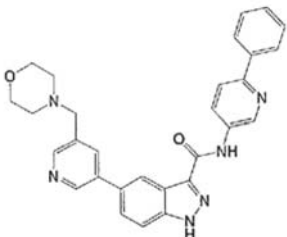
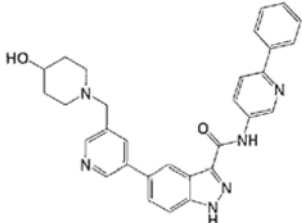
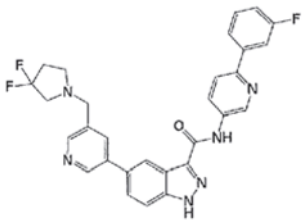
				489	
490		491		492	
493					
		497		498	
		500		501	
		503		504	

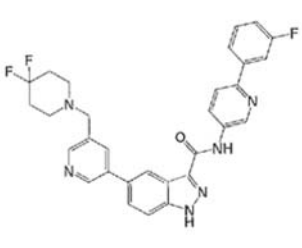
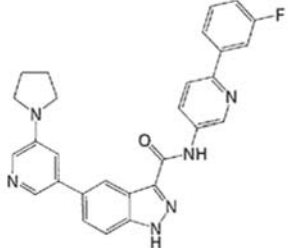
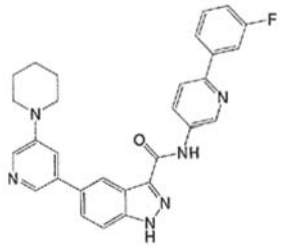
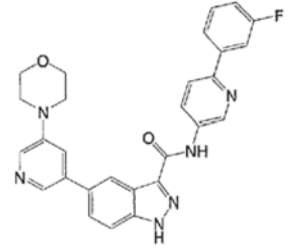
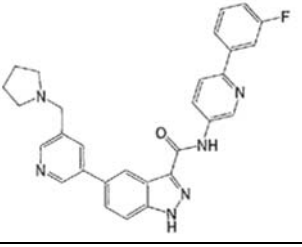
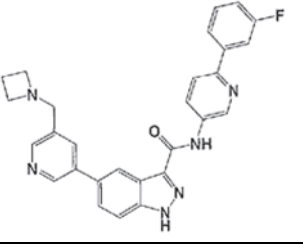
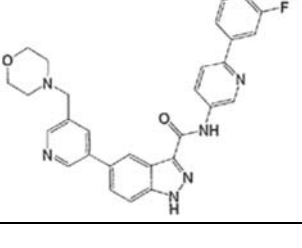
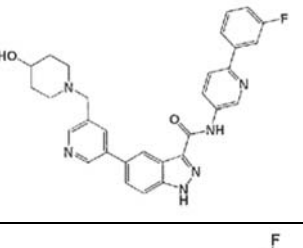
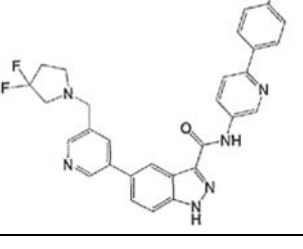
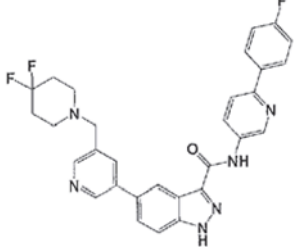
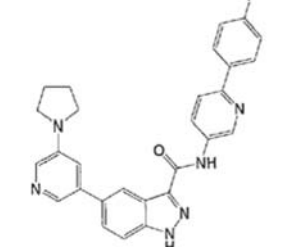
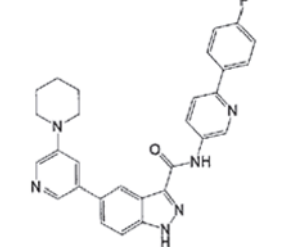
505		506		507	
				510	
		512			
514		515		516	
517		518			
		521		522	
		524		525	

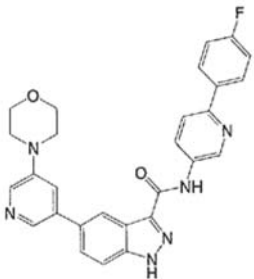
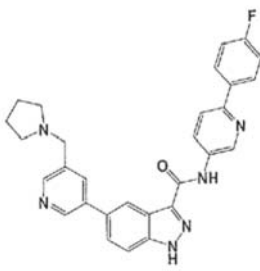
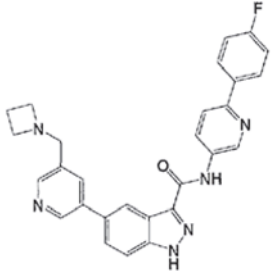
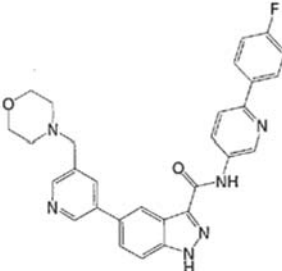
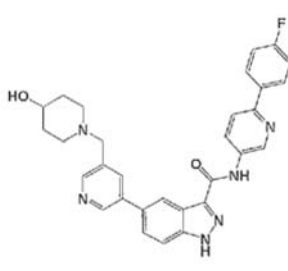
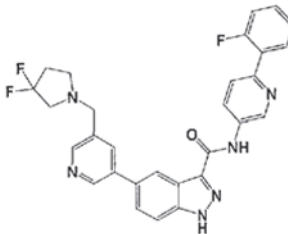
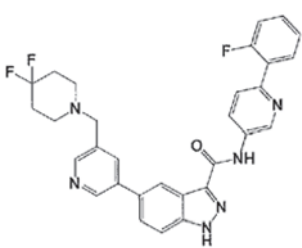
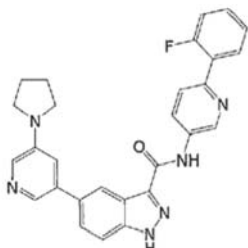
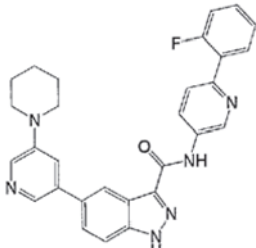
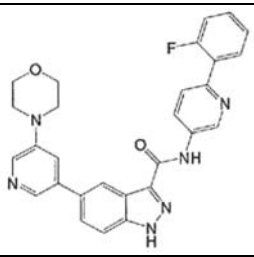
				528	
529		530		531	
532					
		536		537	
538				540	
541				543	
544		545		546	
547					

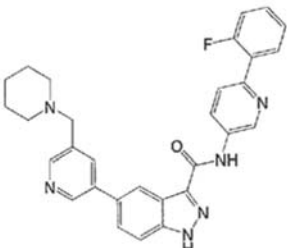
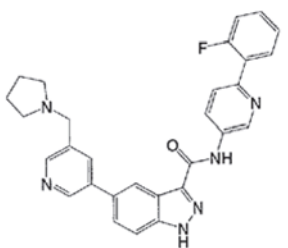
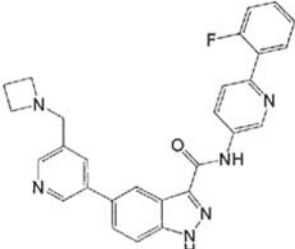
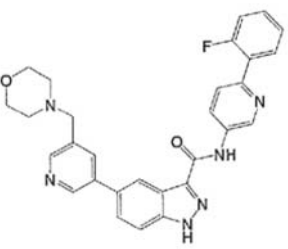
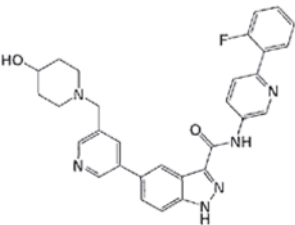
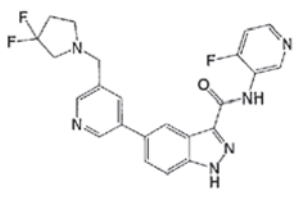
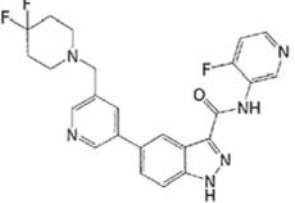
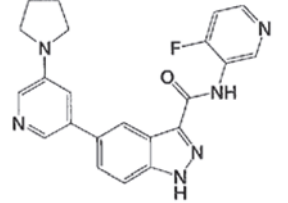
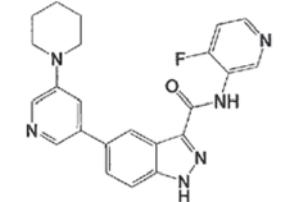
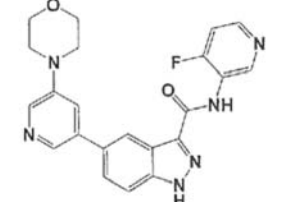
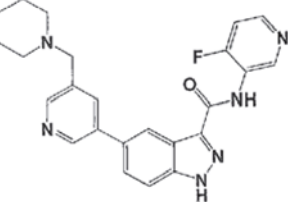
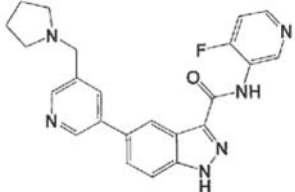
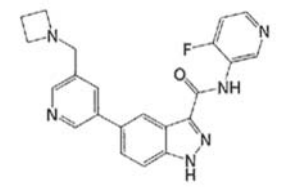
		551		552	
553				555	
556				558	
559		560		561	
562					
		566		567	
568				570	

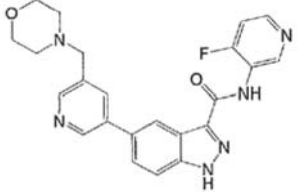
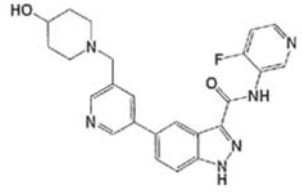
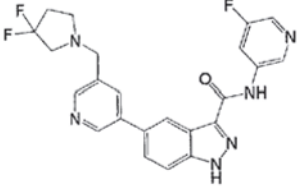
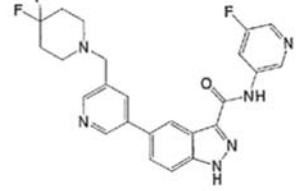
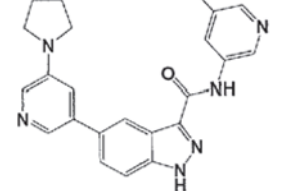
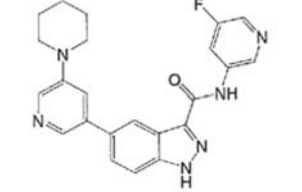
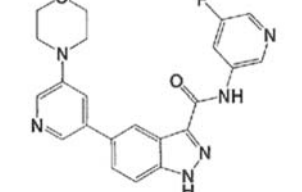
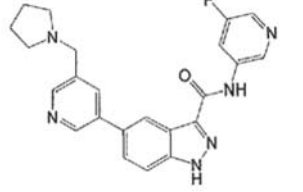
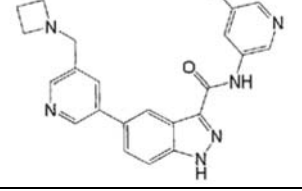
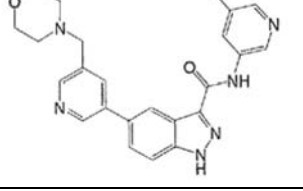
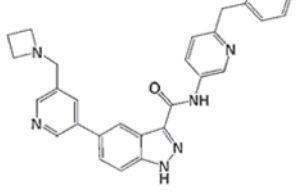
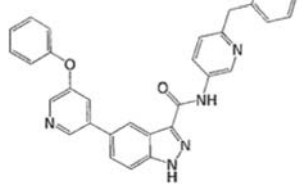
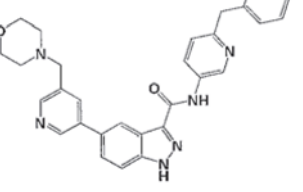
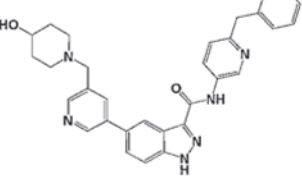
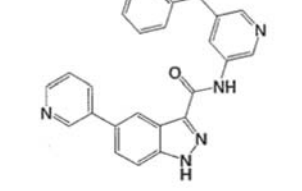
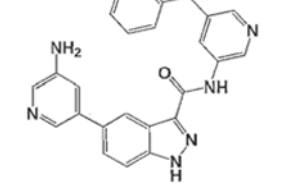
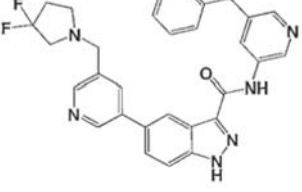
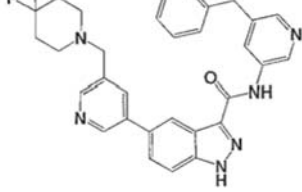
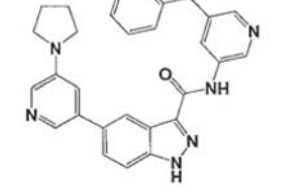
571				573	
574		575		576	
577					
580		581		582	
		584		585	
				588	
589		590		591	

592					
595		596			
598		599			
		602		603	
604		605		606	
610				612	
613				615	

616		617		618	
619					
		623		624	
		626		627	
				630	
631		632		633	

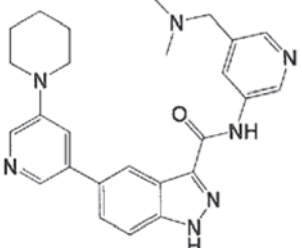
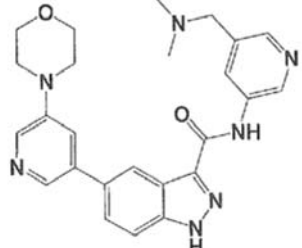
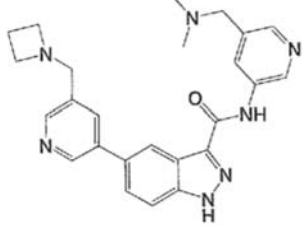
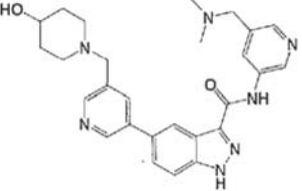
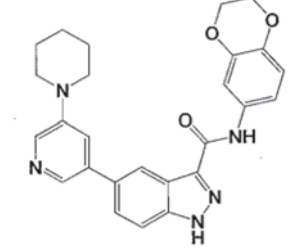
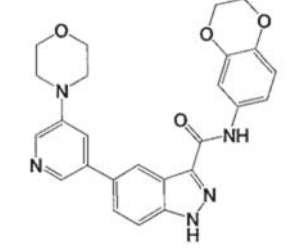
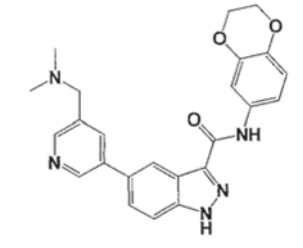
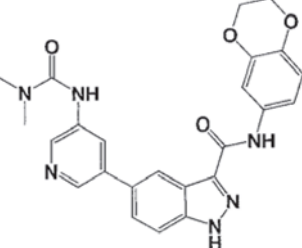
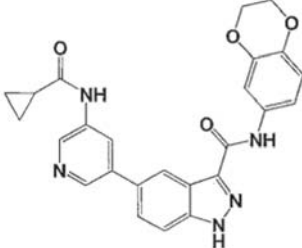
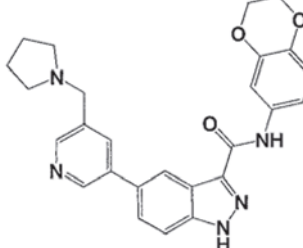
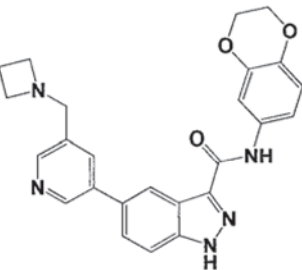
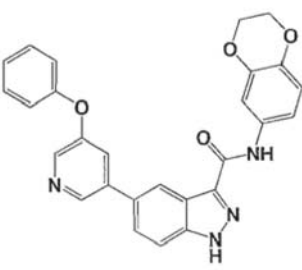
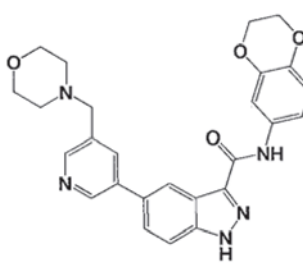
634					
		638		639	
		641		642	
				645	
646		647		648	
649					

		653		654	
655				657	
658					
661		662		663	
664		665			
				669	
670		671			

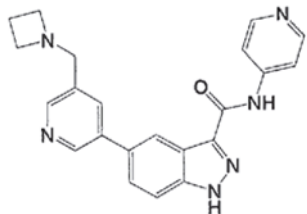
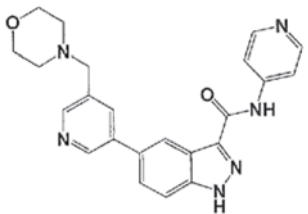
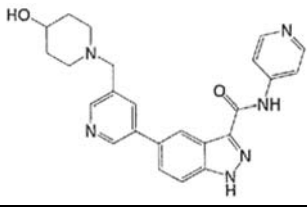
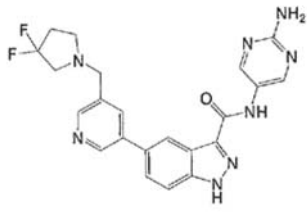
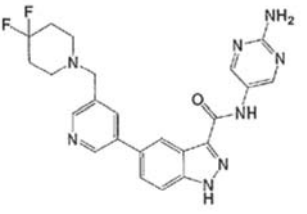
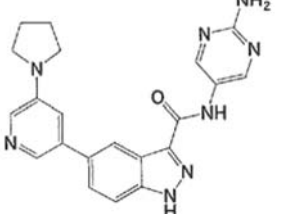
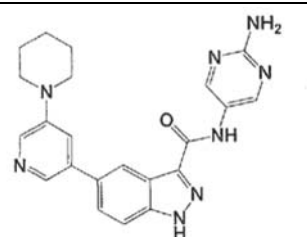
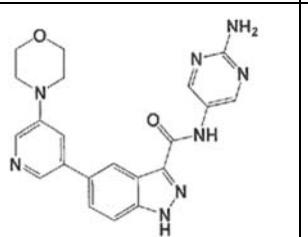
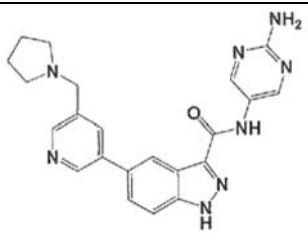
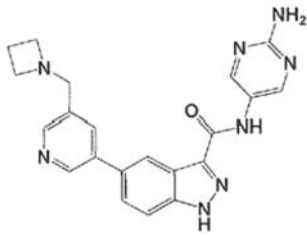
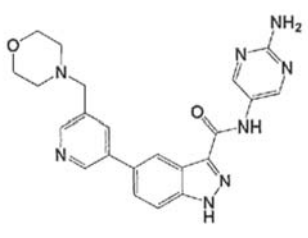
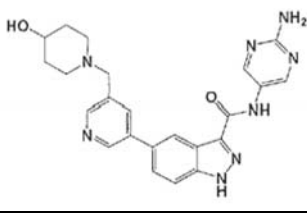
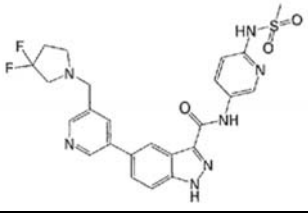
673		674			
676		677		678	
679		680			
				684	
685				687	
700		701		702	
703		704		705	
706		707		708	

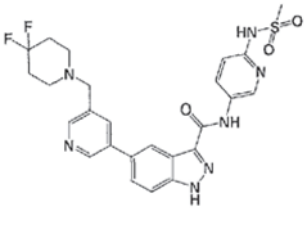
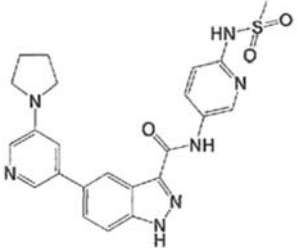
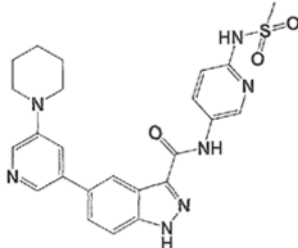
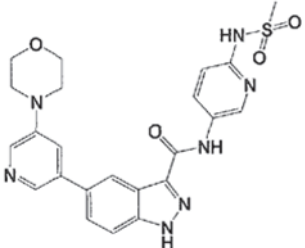
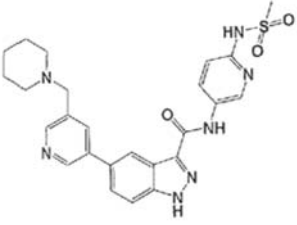
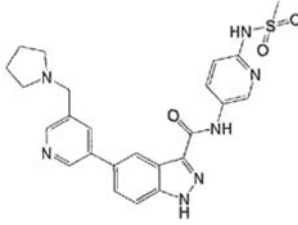
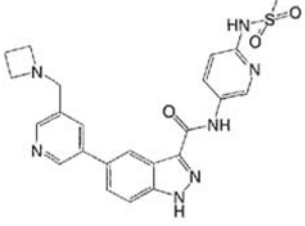
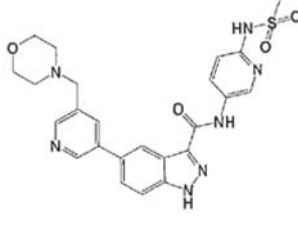
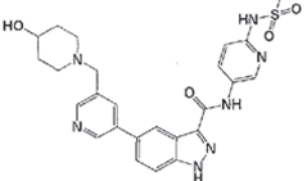
709		710		711	
712		713		714	
715		716		717	
718		719		720	
721		722		723	
724		725			
				729	

730		731			
733		734			
		737		738	
739		740		741	
745		746			
748		749			
751		752		753	

754		755			
		758			
760					
781		782		783	
784		785		786	
787		788		789	

790		791		792	
793		794		795	
796		797		798	
				807	
808		809		810	
811					
		815		816	

817				819	
820					
823		824		825	
826		827			
				831	
832				834	
835				837	

838		839		840	
841					
		845		846	
847				849	
850					

Preparación de compuesto

- 5 Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, fabricados por métodos conocidos o están disponibles en el mercado. Será evidente para el experto en la técnica que los métodos para preparar precursores y la funcionalidad en relación con los compuestos reivindicados en el presente documento, en general están descritos en la bibliografía. El experto en la técnica que dispone de la bibliografía y de esta divulgación está bien equipado para preparar cualquiera de los compuestos.
- 10 Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede realizar fácilmente manipulaciones sin dirección adicional, es decir, está dentro del alcance y práctica de los expertos en la técnica realizar estas manipulaciones. Éstas incluyen reducción de compuestos carbonilo en sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Estas manipulaciones se analizan en los textos habituales tales como March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 6ª ed., John Wiley & Sons (2007), Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5ª ed., Springer (2007), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2ª Ed., John Wiley & Sons (1999) y similares.
- 15
- 20 Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que ciertas reacciones se realizan mejor cuando otra funcionalidad está cubierta o protegida en la molécula, evitando de esta forma cualquiera de las reacciones secundarias indeseables y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Con frecuencia los expertos en la técnica utilizan grupos de protección

para lograr dichos rendimientos aumentados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están dentro del alcance del experto en la técnica. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones pueden encontrarse, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, John Wiley & Sons (2007).

Para ilustrar más la presente invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deberían, por supuesto, interpretarse como que limitan de forma específica la presente invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro de la competencia de un experto en la técnica y se considera que están dentro del alcance de la invención tal como se describe y se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto en la técnica, equipado con la presente divulgación y habilidad en la técnica, es capaz de preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

Las marcas comerciales utilizadas en el presente documento son únicamente ejemplos y reflejan materiales ilustrativos utilizados en el momento de la invención. El experto en la técnica reconocerá que se prevén variaciones en cantidad, procesos de fabricación y similares. Por lo tanto, los ejemplos y las marcas comerciales utilizadas en los mismos no son limitantes y no pretenden ser limitantes, sino que son meramente una ilustración de cómo un experto en la técnica puede elegir realizar una o más de las realizaciones de la invención.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H) (RMN) se midieron en los disolventes indicados en un espectrómetro de RMN Bruker (Avance TM DRX300, 300 MHz para ^1H o Avance TM DRX500, 500 MHz para ^1H) o espectrómetro de RMN Varian (Mercury 400BB, 400 MHz para ^1H). Las posiciones pico se expresan en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano. Las multiplicidades pico se indican como se señala a continuación, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; ABc, AB cuadrupletes; quin., quintuplete; sex., sextuplete; sep., septuplete; non., noneto; dd, doblete de dobletes; d/ABc, doblete de AB cuadrupletes; dt, doblete de tripletes; td, triplete de dobletes; m, multiplete.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

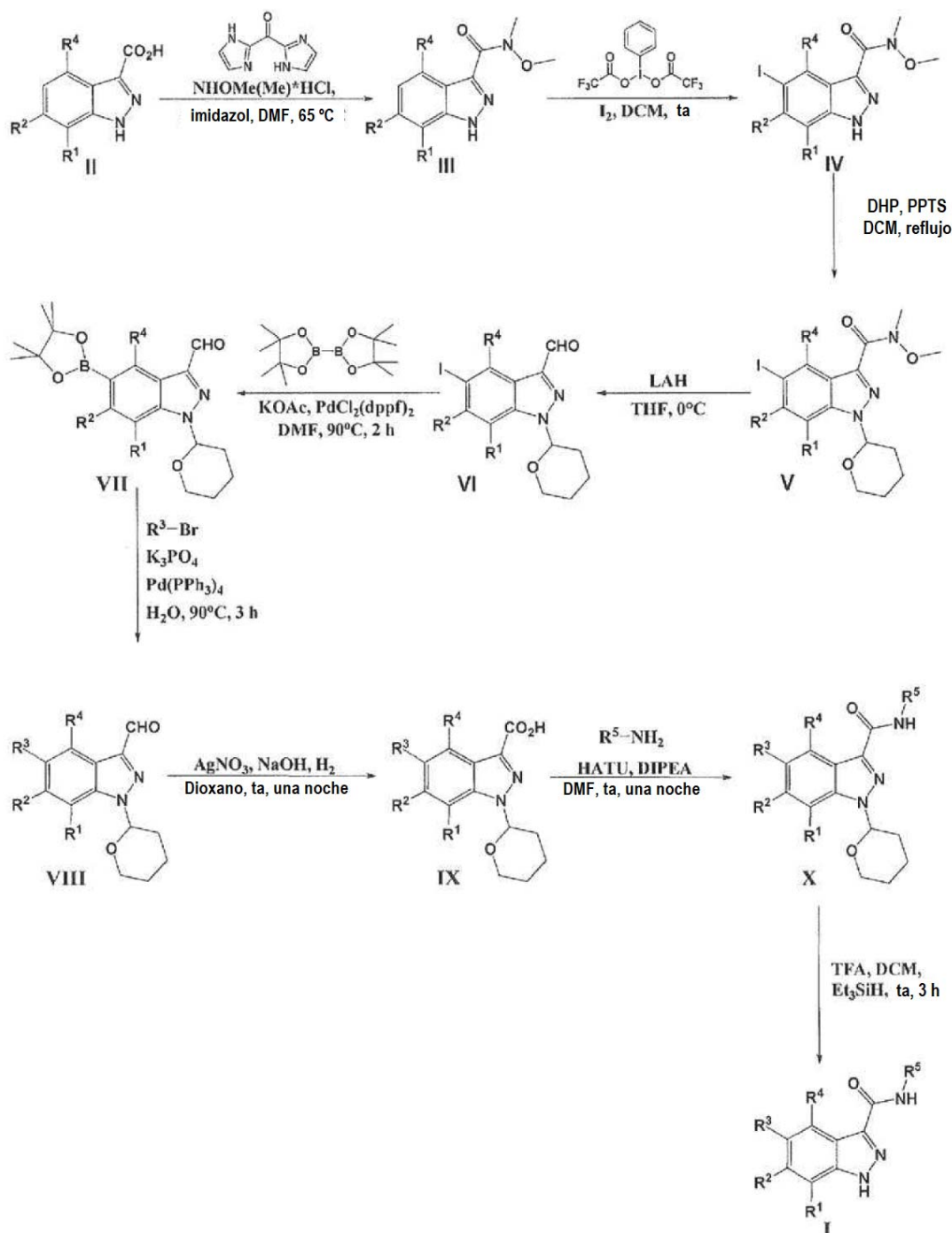
salmuera = solución acuosa saturada de cloruro sódico
 CDCl_3 = cloroformo deuterado
DCE = dicloroetano
DCM = diclorometano
DHP = dihidropirano
DIPEA = diisopropiletilamina
DMF = N,N-dimetilformamida
DMSO- d_6 = dimetilsulfóxido deuterado
ESIMS = espectrometría de masas por electronebulización
EtOAc = acetato de etilo
EtOH = etanol
h = hora
HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HCl = ácido clorhídrico
HOAc = ácido acético
 H_2SO_4 = ácido sulfúrico
iPrOH = alcohol isopropílico
KOAc = acetato potásico
 K_3PO_4 = fosfato potásico
LAH = hidruro de litio y aluminio
mCPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH = metanol
 MgSO_4 = sulfato de magnesio
min. = minuto
MW = microondas
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = triacetoxiborohidruro sódico
 NaHCO_3 = bicarbonato sódico
 NaHSO_3 = bisulfito sódico
 NaHSO_4 = bisulfato sódico
NaOH = hidróxido sódico
 NH_4OH = hidróxido de amonio
RMN = resonancia magnética nuclear
Pd/C = paladio (0) sobre carbono
 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ = cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio
t.a. = temperatura ambiente

sat. = saturado
 solⁿ. = solución
 Reflj. = calentado a reflujo
 TEA = trietilamina
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografía de capa fina
 Tr-Cl = cloruro de tritilo o cloruro de trifenilmetilo

- 5
- 10 Se proporcionan los siguientes esquemas de ejemplo para guía del lector y representan colectivamente un método de ejemplo para elaborar los compuestos proporcionados en el presente documento. Además, otros procedimientos para preparar compuestos de la presente invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. Los expertos en la técnica están completamente equipados para preparar estos compuestos mediante los métodos proporcionados en la bibliografía y en esta divulgación. Las
- 15 numeraciones de los compuestos usados en los esquemas sintéticos ilustrados a continuación, son únicamente para esos esquemas específicos y no deberán interpretarse o confundirse con las mismas numeraciones en otras secciones de la solicitud. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se ha definido anteriormente.

Procedimientos generales

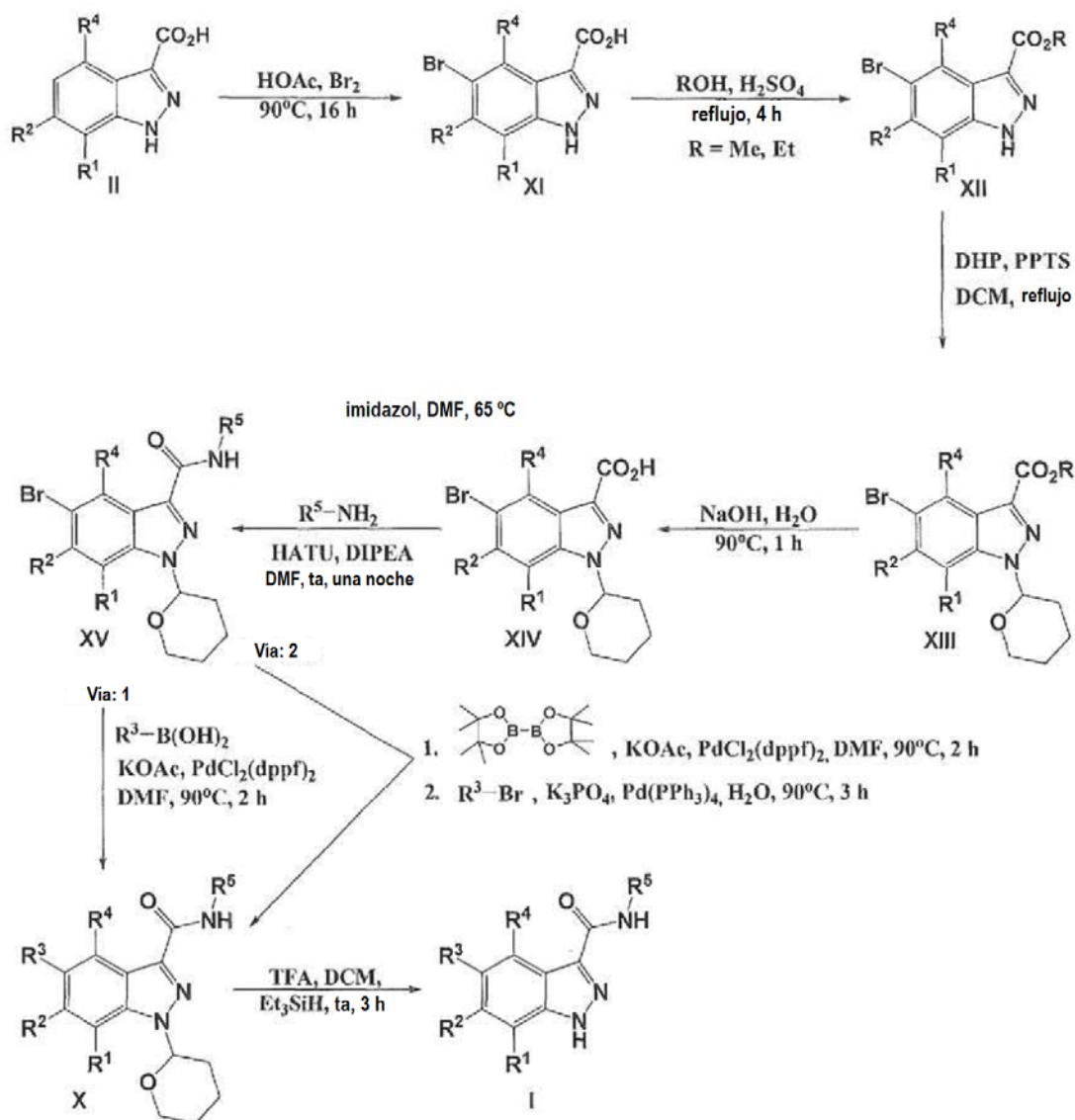
- 20 Los compuestos de fórmula Ia de la presente invención pueden prepararse como se representa en el esquema 1. Los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula (I), tal como se representan en el presente documento, en donde R¹, R² y R⁴ y H.



Esquema 1

El esquema 1 describe un método para la preparación de derivados de indazol-3-carboxamida (Ia) formando primero la amida de Weinreb (III) de un ácido 1H-indazol-3-carboxílico (II). La amida de Weinreb (III) se hace reaccionar con (bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno para producir el ácido 5-yodo-1H-indazol-3-carboxílico (IV) seguido de protección por THP del nitrógeno del indazol. La amida de Weinreb del indazol protegido V se reduce a aldehído VI seguido de reacción con bis(pinacolato)diboro para dar el éster de pinacol (VII). El acoplamiento de Suzuki, con una diversidad y bromuros aromáticos y no aromáticos produce el indazol sustituido con R³ VIII. La oxidación del aldehído al ácido (IX), seguido de acoplamiento mediado por HATU de una diversidad de aminas y la posterior desprotección, produce los derivados deseados de la indazol-3-carboxamida (Ia).

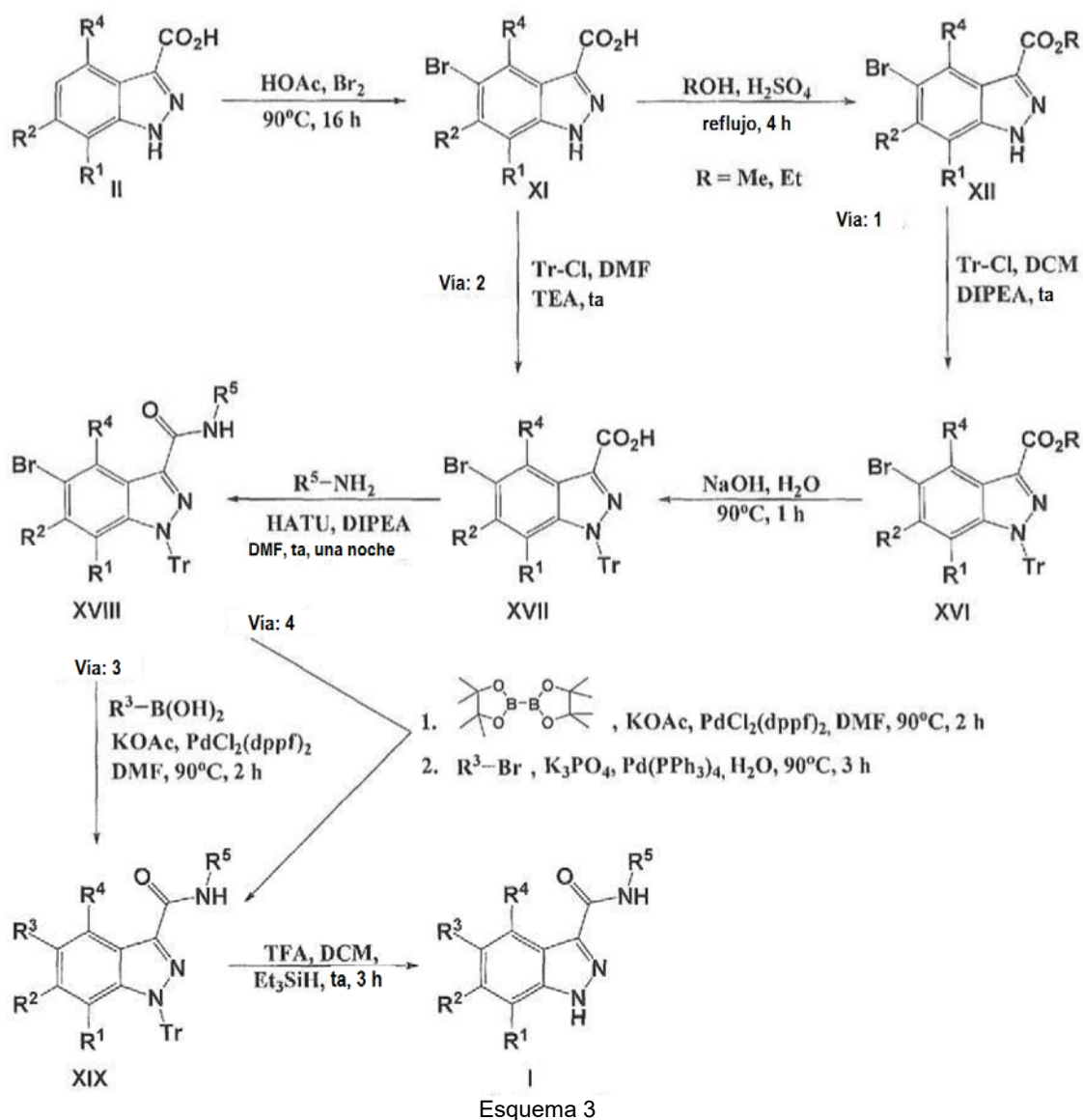
También pueden prepararse compuestos de fórmula Ia de la presente invención según se representa en el esquema 2. Los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula I representados en el presente documento en donde R¹, R² y R⁴ son H.



Esquema 2

El esquema 2 describe un método alternativo para la preparación de los derivados de indazol-3-carboxamida (Ia) mediante bromación de la posición 5 del indazol seguida de esterificación para formar el éster XII. El nitrógeno del indazol se protege con THP y el éster se hidroliza al ácido XIV. El ácido se acopla con una variedad de aminas para producir la amida XV, la cual se acopla después con una variedad de ácidos borónicos (Vía 1) para dar X. Como alternativa, XV puede convertirse en el éster de boronato y después se acopla con una diversidad de bromuros (Vía 2) para producir X. La desprotección final del nitrógeno del indazol produce los derivados deseados de la indazol-3-carboxamida (Ia).

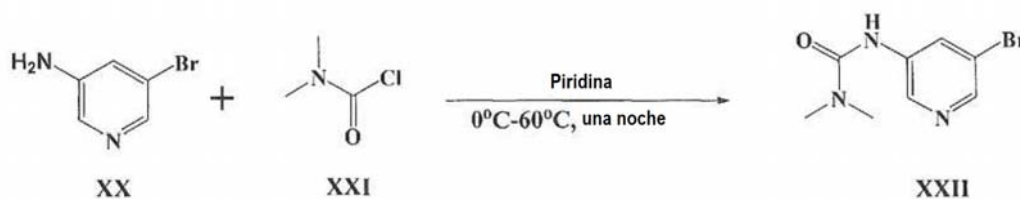
También pueden prepararse compuestos de fórmula Ia de la presente invención según se representa en el esquema 3. Los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula I, tal como se representan en el presente documento, en donde R¹, R² y R⁴ son H.



El esquema 3 describe otro método alternativo para la preparación de derivados de indazol-3-carboxamida (Ia) mediante la bromación de la posición 5 del indazol seguida tanto de la vía 1: esterificación para formar el éster XII, después protección con tritilo del nitrógeno del indazol y después finalmente hidrolizado del éster al ácido XVII; como de la vía 2: protección con tritilo del nitrógeno del indazol directamente al ácido XVII. El ácido se acopla con una diversidad de aminas para producir la amida XVIII, la cual después se acopla con una diversidad de ácidos borónicos (vía 3) para dar XIX. Como alternativa, XVIII puede convertirse al éster de boronato y después acoplarse a una diversidad de bromuros (vía 4) para producir XIX. La desprotección final del nitrógeno del indazol produce los derivados deseados de la indazol-3-carboxamida (Ia).

Ejemplos de compuestos ilustrativos

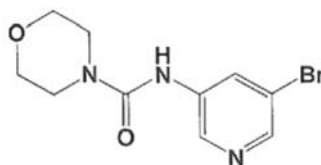
Como referencia, la preparación del intermedio 3-(5-bromopiridin-3-il)-1,1-dimetilurea (XXII) se representa a continuación en el esquema 4.



Etapas 1

Se disolvió 3-amino-5-bromopiridina (XX) (1,0 g, 5,78 mmol) en piridina y se enfrió a 0 °C antes de la adición de cloruro de dimetilcarbamil (XXI) (0,683 g, 6,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó durante una noche a 60 °C en atmósfera de argón. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un residuo para proporcionar 3-(5-bromopiridin-3-il)-1,1-dimetilurea (XXII) en forma de un sólido de color pardo, (1,24 g, 5,09 mmol, rendimiento del 88%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 8,67-8,64 (m, 2H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 6H); ESIMS encontrado para C₈H₁₀BrN₃O m/z 245,05(M+H).

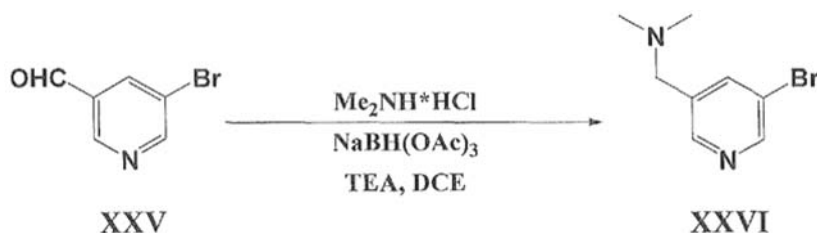
Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 4 anterior.



XXIII

N-(5-bromopiridin-3-il)morfolin-4-carboxamida (XXIII): Sólido de color castaño (0,82 g, 48 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) 3,43-3,45 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 4H), 8,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₁₀H₁₂BrN₃O₂ m/z 286 (M+H).

Como referencia, la preparación del intermedio (XXVI) se representa a continuación en el esquema 5.

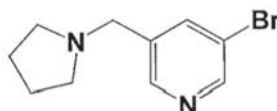


Esquema 5

Etapas 1

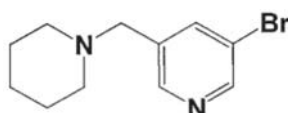
A una solución de 5-bromonicotinaldehído (XXV) (5,0 g, 26,9 mmol) en DCE (108 ml) se le añadió dimetilamina-HCl (4,39 g, 53,8 mmol) y TEA (7,5 g, 53,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. sat. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró al vacío para producir 1-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (XXVI) en forma de un líquido de color pardo (92,6 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 2,15 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 3 Hz, 1H); ESIMS encontrado para C₈H₁₁BrN₂ m/z 215 (M^{Br79}+H) y 217 (M^{Br81}+H).

Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 5 anterior.



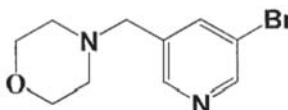
XXVII

3-bromo-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina (XXVII): Líquido de color dorado (1,35 g, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) 1,68-1,71 (m, 4H), 2,42-2,44 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 3 Hz, 1H); ESIMS encontrado para C₁₀H₁₃BrN₂ m/z 242 (M+H).



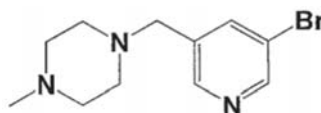
XXVIII

3-bromo-5-(piperidin-1-ylmethyl)piridina (XXVIII): Líquido de color pardo (13,1 g, 94 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) 1,36-1,39 (m, 2H), 1,46-1,51 (m, 4H), 2,31-2,32 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 3$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ m/z 257 (M+H).



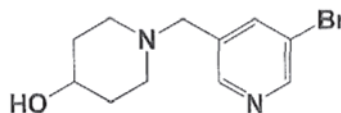
XXIX

4-((5-bromopiridin-3-il)metil)morfolina (XXIX): Aceite de color pardo (1,02 g, 35,6 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 258 (M+H).



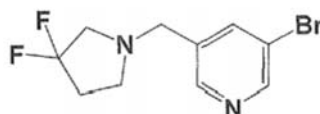
XXX

1-((5-bromopiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazina (XXX): Aceite de color pardo (0,93 g, 64 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) 2,14 (s, 3H), 2,27-2,37 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_3$ m/z 272 (M+H).



XXXII

1-(5-bromopiridin-3-il)piperidin-4-ol (XXXII): Aceite de color pardo (2,15 g, 7,93 mmol, 72,7 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) 1,34-1,41 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,93-7,94 (m, 1H), 8,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 272 (M+H).



XXXIII

3-bromo-5-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piridina (XXXIII): Líquido de color pardo (7,38 g, 26,64 mmol, 94,9 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) 2,21-2,30 (m, 2H), 2,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 13$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{N}_2$ m/z 276 (M+H).

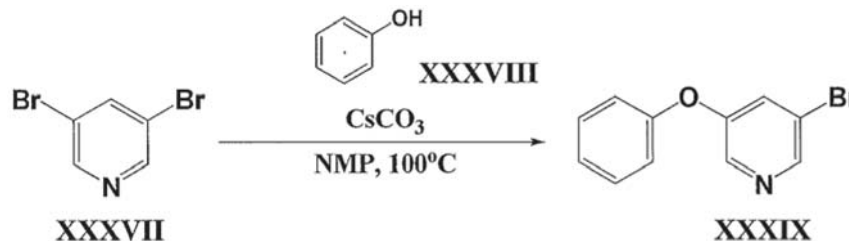
Esquema 6

Etapas 1

A una solución de 3,5-dibromopiridina (XXXIV) (1,03 g, 4,36 mmol) en THF (7 ml) en atmósfera de argón se le añadió CuI (50 mg, 0,26 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (178 mg, 0,22 mmol). Se añadió lentamente bromuro de bencilcinc (II) (XXXV) (0,5 M en THF) (13,09 ml, 6,55 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó a 50 °C durante el fin de semana. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (100 % de hexanos → 5:95 EtOAc:hexanos) para proporcionar 3-bencil-5-bromopiridina (XXXVI) (0,614 g, 2,47 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 3,98 (s, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,27-7,32 (m,

4H), 7,92-7,93 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 3$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{12}H_{10}BrN$ m/z 248 (M+H).

La preparación de 3-bromo-5-fenoxipiridina (XXXIX) se representa a continuación en el esquema 7.

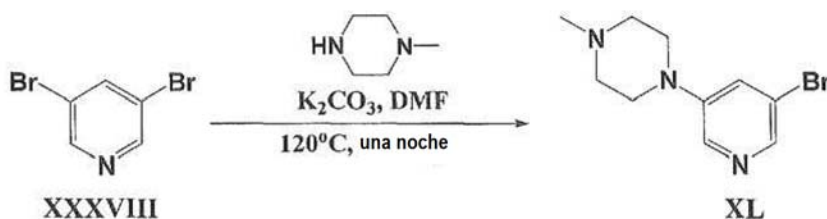


Esquema 7

Etapa 1

A una solución de 3,5-dibromopiridina (XXXVII) (1,00 g, 4,24 mmol) en NMP (11 ml) se le añadió fenol (XXXVIII) (398 mg, 4,24 mmol) y $CsCO_3$ (1,38 g, 4,24 mmol). La reacción se calentó a $100^\circ C$ durante el fin de semana. Después la reacción se repartió entre Et_2O /agua. Se separó el Et_2O , se lavó con agua 2x, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (100 % de hexanos $\rightarrow$ 2:98 $EtOAc$: hexanos) para proporcionar 3-bromo-5-fenoxipiridina (XXXIX) (535 mg, 2,14 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ ppm 7,13-7,15 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,69-7,70

La preparación de 1-(5-bromopiridin-3-il)-4-metilpiperazina (XL) se representa a continuación en el esquema 8.

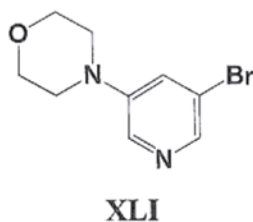


Esquema 8

Etapa 1

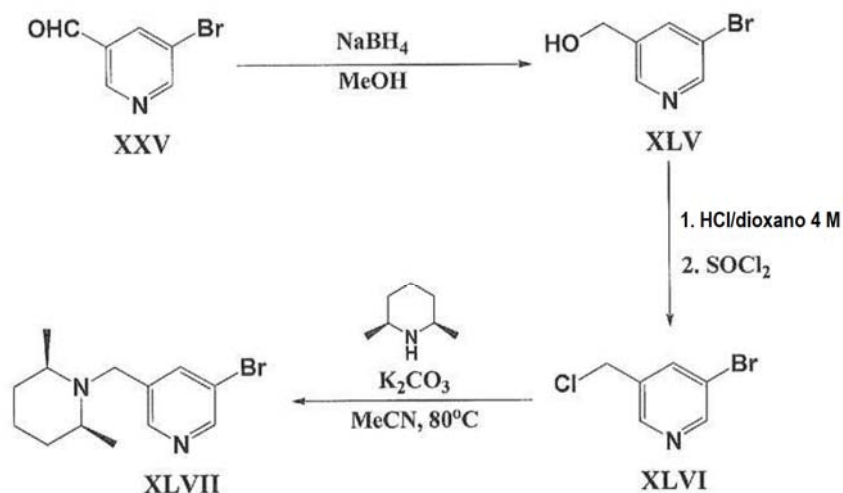
A una solución de 3,5-dibromopiridina (XXXVIII) (2,90 g, 12,24 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (2,987 ml, 26,93 mmol) y K_2CO_3 (5,58 g, 40,39 mmol). La reacción se calentó a $120^\circ C$ durante una noche. Se añadió una porción adicional de 1-metilpiperazina (6 ml) y el calentamiento continuó durante otras 24 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se filtró. El filtrado se extrajo con $MeOH$ al 66 %/ $CHCl_3$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-(5-bromopiridin-3-il)-4-metilpiperazina (XL) en forma de un aceite de color pardo viscoso (2,49 g, 9,76 mmol, 79,8 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{10}H_{14}BrN_3$ m/z 256 (M+H).

El intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 8 anterior.



4-(5-bromopiridin-3-il)morfolina (XLI): Sólido de color amarillo (1,12 g, 4,61 mmol, 64,9 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_9H_{11}BrN_2O$ m/z 244,1 (M+H).

La preparación de 3-bromo-5-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)piridina (XLVII) se representa a continuación en el esquema 10.



Esquema 10

Etapa 1

- 5 A una solución de 5-bromonicotinaldeído (XXV) (2,05 g, 11,0 mmol) en MeOH (85 ml) se le añadió NaBH₄ (832 mg, 21,99 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml). La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado/EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para producir (5-bromopiridin-3-il)metanol en bruto (XLV) en forma de un aceite de color dorado (1,54 g, 8,2 mmol, 74 % de rendimiento). El producto se utilizó sin más purificación. ESIMS encontrado para C₆H₆BrNO *m/z* 188 (M+H).

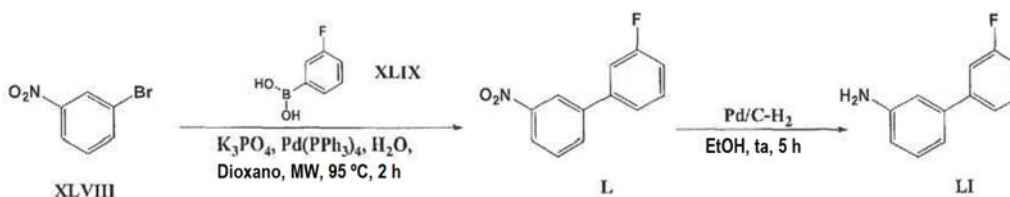
Etapa 2

- 15 El (5-bromopiridin-3-il)metanol (XLV) (1,54 g, 8,2 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y después se evaporó. El residuo se disolvió en SOCl₂ (4 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. El SOCl₂ se eliminó y el residuo se trituró con hexano para producir la sal HCl de 3-bromo-5-(clorometil)piridina (XLVI) en forma de un sólido de color pardo (1,30 g, 5,4 mmol, 66 % de rendimiento). El producto se utilizó sin más purificación. ESIMS encontrado para C₆H₅BrClN *m/z* 206 (M+H).

Etapa 3

- 20 A una solución de 3-bromo-5-(clorometil)piridina (XLVI) (1,17 g, 4,8 mmol) en MeCN (0,2 ml) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperidina (2,6 ml, 19,3 mmol) se le añadió K₂CO₃ (667 mg, 4,8 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La TLC mostró la presencia de material de partida, por lo que se añadió más (2S,6R)-2,6-dimetilpiperidina (2,0 ml, 14,8 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante otras 5 h. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre EtOAc/agua. Se separó el EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (100 % de hexanos → 6:94 EtOAc:hexanos) para proporcionar 3-bromo-5-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)piridina (XLVII) en forma de un aceite transparente (728 mg, 2,57 mmol, 53 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (d, J = 8 Hz, 6H), 1,21-1,32 (m, 3H), 1,52-1,55 (m, 2H), 1,59-1,63 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 7,97-7,98 (m, 1H), 8,50 (d, J = 3Hz, 1H), 8,55-8,56 (m, 1H); ESIMS encontrado para C₁₃H₁₉BrN₂ *m/z* 283 (M+H).

La preparación del intermedio 3'-fluorobifenil-3-amina (LI) se representa a continuación en el esquema de referencia 11.



Esquema 11

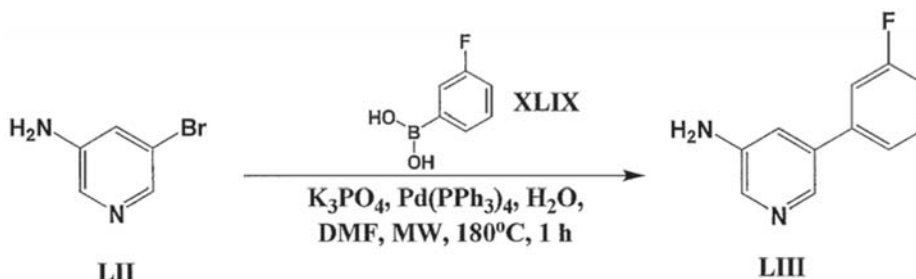
Etapa 1

Se cargó un recipiente de microondas de 25 ml con 1-bromo-3-nitrobenceno (XLVIII) (0,61 g, 3,0 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (XLIX) (0,46 g, 3,3 mmol), fosfato potásico tribásico (0,95 g, 4,5 mmol), 1,4-dioxano (15,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,17 g, 0,15 mmol) y la reacción se puso en un reactor de microondas durante 1 h a 95 °C. Se añadió más ácido 3-fluorofenilborónico (0,20 g) y tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0) (0,05 g) y la reacción se calentó durante 1 h más a 95 °C en un reactor de microondas. El disolvente orgánico se separó del agua y se concentró hasta un residuo. Después se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de gel de sílice de fase normal de 25 g Thomson (100 % de hexanos → 1:99 EtOAc:hexanos) para proporcionar 3'-fluoro-3-nitrobifenilo (L) (0,63 g, 2,91 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,78 (t, J = 8Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H).

Etapa 2

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,095 g) a una solución de 3'-fluoro-3-nitrobifenilo (L) (0,63 g, 2,88 mmol) en EtOH (20,0 ml). El matraz se evacuó y se renovó con atmósfera de hidrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de gel de sílice de fase normal de 40 g Thomson (100 % de hexanos → 15:85 EtOAc:hexanos) para proporcionar 3'-fluorobifenil-3-amina (LI) (0,34 g, 1,81 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 7,47-7,44 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 7,10 (t, J = 7,7Hz, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,80-6,79 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 5,18 (s, 2H); ESIMS encontrado para C₁₂H₁₀FN m/z 188 (M+H).

La preparación del intermedio 5-(3-fluorofenil)piridin-3-amina (LIII) se representa a continuación en el esquema 12.

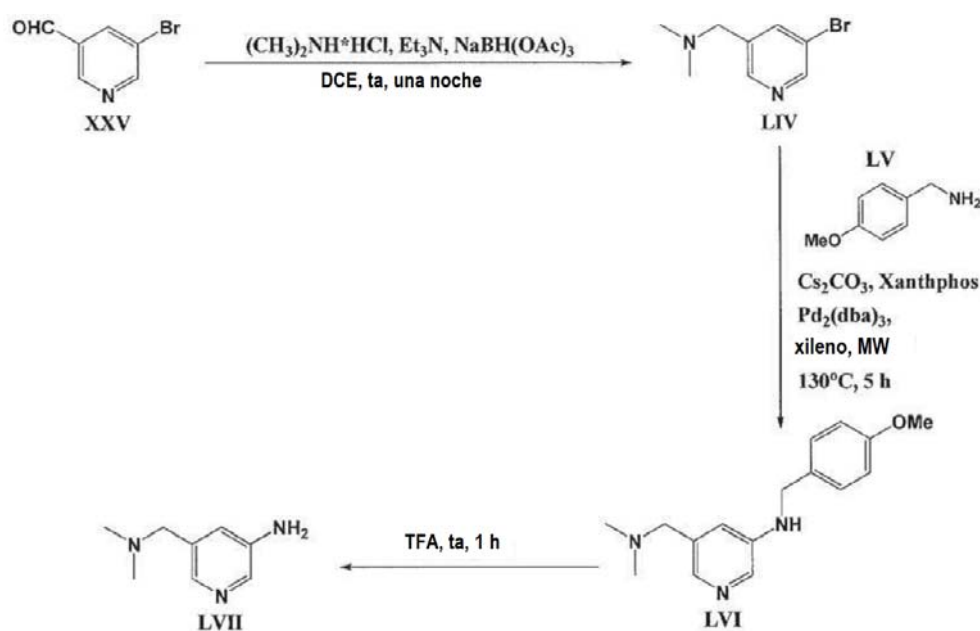


Esquema 12

Etapa 1

A un recipiente de microondas se le añadió 3-amino-5-bromopiridina (LII) (0,400 g, 2,31 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (XLIX) (0,356 g, 2,54 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,133 g, 0,116 mmol), fosfato potásico (0,736 g, 3,47 mmol), agua (1 ml) y DMF (5 ml). El recipiente de reacción se tapó, se purgó con argón y se calentó con irradiación con microondas durante 1 h a 180 °C. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (4:6 EtOAc:hexanos → 7:3 EtOAc:hexanos) para proporcionar 5-(3-fluorofenil)piridin-3-amina (LIII) (0,360 g, 1,92 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco amarillento. ESIMS encontrado para C₁₁H₉FN₂ m/z 189,1 (M+H).

La preparación del intermedio 5-((dimetilamino)metil)piridin-3-amina (LVII) se representa a continuación en el esquema 13.



Esquema 13

Etapas 1

- 5 Se suspendió 5-bromopiridin-3-carbaldeído (XXV) (5,01 g, 26,9 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (4,39 g, 53,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (108 ml). Se añadió trietilamina (7,50 ml, 53,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (8,56 g, 40,4 mmol) y la reacción se volvió a agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 1-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (LIV) (1,19 g, 23,9 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 8,59 (d, $J = 3$ Hz 1H), 8,47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,15 (s, 6H); ESIMS encontrado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2$ m/z 215 (M+H).

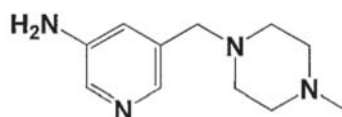
Etapas 2

- 15 En un recipiente de microondas de 25 ml, se suspendió 1-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (LIV) (1,27 g, 5,92 mmol), 4-metoxibencilamina (LV) (0,77 ml, 5,92 mmol), carbonato de cesio (2,70 g, 8,29 mmol) y xanthphos (0,17 g, 0,30 mmol) en xilenos (12,0 ml). El disolvente se desgasificó y se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,27 g, 0,30 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 130 °C durante 5 h en un reactor de microondas. El disolvente se separó del material sólido por decantación y se concentró hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho de gel de sílice de fase normal de 40 g Thomson (100 % $\text{CHCl}_3 \rightarrow 3:97$ MeOH[7N NH_3]: CHCl_3) para proporcionar 5-((dimetilamino)metil)-N-(4-metoxibencil)piridin-3-amina (LVI) (0,68 g, 2,49 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, $J = 3$ Hz 1H), 7,64 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 11$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 11$ Hz, 2H), 6,83-6,82 (m, 1H), 6,35 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,08 (s, 6H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ m/z 272 (M+H).

Etapas 3

- 30 Se disolvió 5-((dimetilamino)metil)-N-(4-metoxibencil)piridin-3-amina (LVI) (0,15 g, 0,56 mmol) en TFA (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El TFA se eliminó y el residuo se trató con amoníaco 7 N en mezcla de MeOH/cloroformo (7/93) para neutralizar el TFA y se concentró otra vez hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un cartucho de gel de sílice de fase normal de 4 g Thomson (100 % de $\text{CHCl}_3 \rightarrow 3:97$ MeOH[NH_3 7 N]: CHCl_3) para proporcionar 5-((dimetilamino)metil)piridin-3-amina (LVII) (0,044 g, 0,29 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. ESIMS encontrado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3$ m/z 152 (M+H).

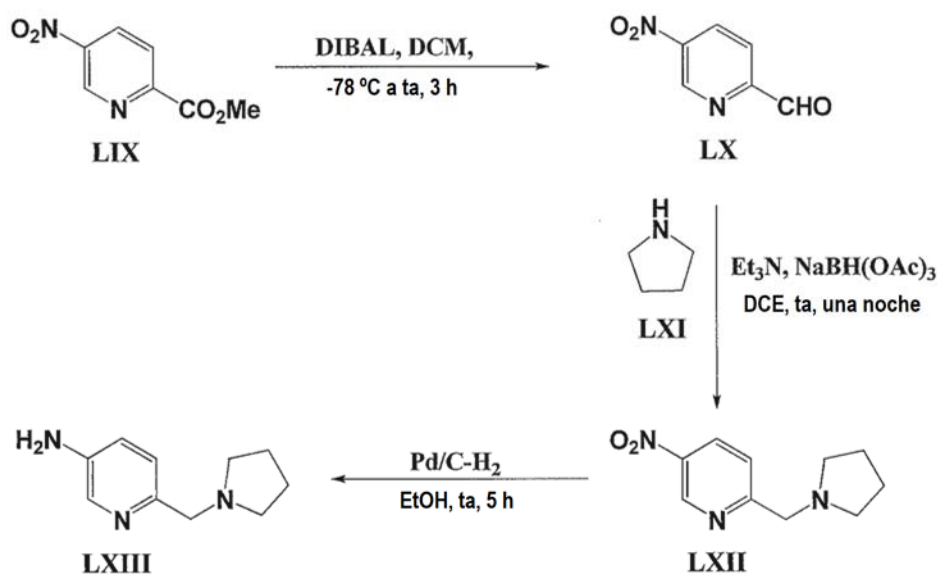
El intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 13 anterior.



LVIII

5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-amina (LVIII): Sólido de color amarillo oscuro (138 mg, 0,67 mmol, 71 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{11}H_{18}N_4$ m/z 207 (M+H).

La preparación del intermedio 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina (LXIII) se representa a continuación en el esquema 14.



Esquema 14

Etapas 1

A una suspensión de 5-nitropicolinato de metilo (LIX) (1,282 g, 7,03 mmol) en DCM (25 ml) en agitación a -78°C en atmósfera de argón se le añadió lentamente DIBAL (1 M en tolueno) (9,14 ml, 9,14 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio, se volvió a diluir con agua y DCM. La solución se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min antes de separar la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM 2x, se combinó con la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir 5-nitropicolinaldehído (LX) en forma de un aceite de color pardo (0,64 g, 4,2 mmol, 60 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 8,17 (d, $J = 9$ Hz 1H), 8,81 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 9,56 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 10,08 (s, 1H).

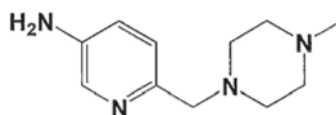
Etapas 2

La preparación de 5-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina (LXII) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 5, etapa 1. Aceite de color púrpura (0,41 g, 1,98 mmol, 86 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 9,28 (d, $J = 3$ Hz 1H), 8,56 (dd, $J = 11$ Hz, 3 Hz 1H), 7,72 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,53-2,50 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 4H).

Etapas 3

La preparación del intermedio 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina (LXIII) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 11, etapa 2. Aceite de color pardo oscuro (0,35 g, 1,97 mmol, cuantitativo). ESIMS encontrado para $C_{10}H_{15}N_3$ m/z 178 (M+H).

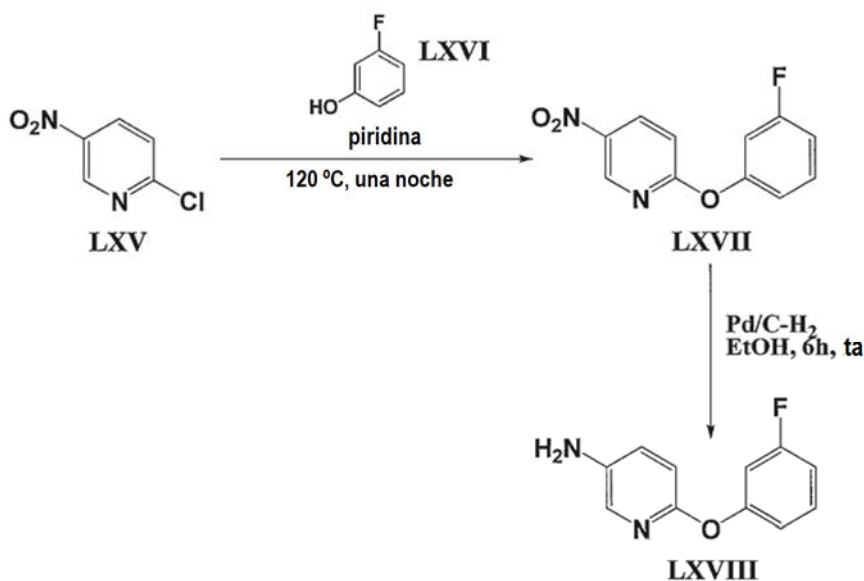
El intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 14 anterior.



LXIV

6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-amina (LXIV): Aceite pardo (120 mg, 0,58 mmol, 100 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{11}H_{18}N_4$ m/z 207 (M+H).

5 La preparación del intermedio 6-(3-fluorofenoxi)piridin-3-amina (LXVIII) se representa a continuación en el esquema 15.



Esquema 15

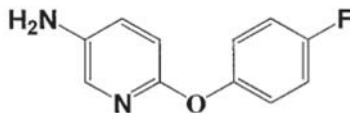
Etapa 1

Una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (LXV) (1,98 g, 12,5 mmol) y 3-fluorofenol (LXVI) (1,4 g, 12,5 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a 120 °C durante una noche en atmósfera de argón. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano $\rightarrow$ 2:98 EtOAc:hexano) para dar 2-(3-fluorofenoxi)-5-nitropiridina (LXVII) en forma de un aceite de color amarillo viscoso (2,27 g, 9,7 mmol, 77 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 7,11 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 8 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 10 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,52 (c, J = 9 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 3 Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{11}H_7FN_2O_3$ m/z 234,9 (M+H).

Etapa 2

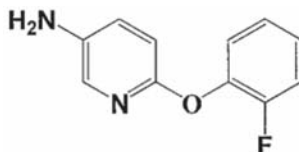
La preparación del intermedio 6-(3-fluorofenoxi)piridin-3-amina (LXVIII) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 11, etapa 2. Aceite viscoso de color verde oscuro (1,90 g, 9,3 mmol, 96 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 5,18 (s a, 2H), 6,74-6,83 (m, 3H), 6,90 (dt, 1H), 7,09 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7,34 (c, J = 7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 3 Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{11}H_9FN_2O$ m/z 204,4 (M+).

Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 15 anterior.



LXIX

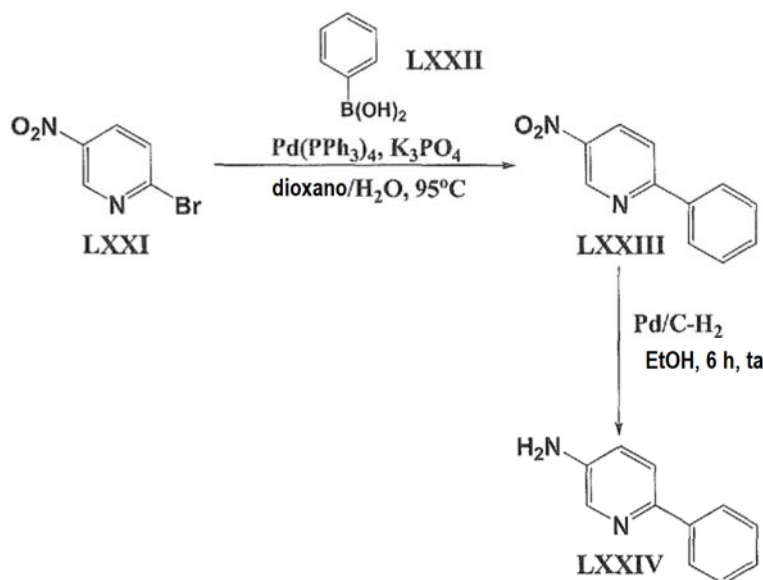
6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-amina (LXIX): Aceite de color pardo oscuro (870 mg, 4,3 mmol, 100 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 5,08 (s a, 2H), 6,75 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H), 6,90-7,01 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 7,16 (t, 9 Hz 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$ m/z 204,9 (M+H).



LXX

6-(2-fluorofenoxi)piridin-3-amina (LXX): Aceite de color pardo oscuro (611 mg, 3,0 mmol, 91 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$ m/z 204,9 (M+H).

10 La preparación del intermedio 6-fenilpiridin-3-amina (LXXIV) se representa a continuación en el esquema 16.



Esquema 16

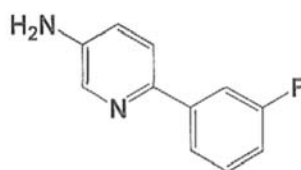
Etapas 1

A una solución de 2-bromo-5-nitropiridina (LXXI) (302 mg, 1,49 mmol) en una mezcla de dioxano (14 ml) y agua (3 ml) se le añadió ácido fenilborónico (LXXII) (199 mg, 1,64 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (86 mg, 0,74 mmol) y K_3PO_4 (473 mg, 2,23 mmol). La reacción se sometió a microondas a 95°C durante 1 h. La reacción se enfrió y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano $\rightarrow$ 5:95 EtOAc:hexano) para dar 5-nitro-2-fenilpiridina (LXXIII) en forma de agujas blanquecinas (254 mg, 1,27 mmol, 85 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ m/z 200,9 (M+H).

Etapas 2

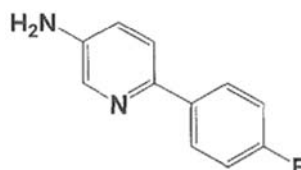
La preparación del intermedio 6-fenilpiridin-3-amina (LXXIV) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema de referencia 11, etapa 2. Aceite viscoso de color verde oscuro (211 mg, 1,24 mmol, 98 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 5,45 (s, 2H), 6,99 (dd, $J = 11\text{Hz}$, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$ m/z 171 (M+H).

Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 16 anterior.



LXXV

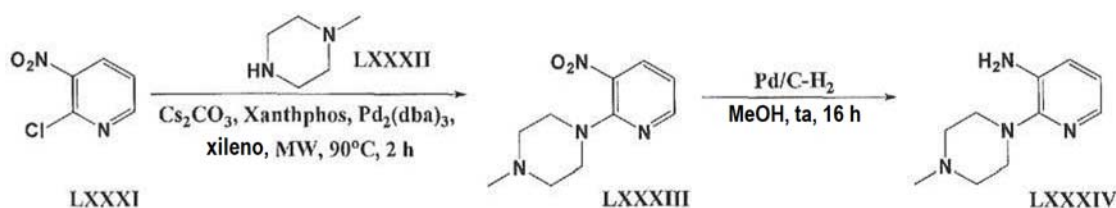
6-(3-fluorofenil)piridin-3-amina (LXXV): Aceite de color pardo (252 mg, 1,34 mmol, 98 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{11}H_9FN_2$ m/z 189 (M+H).



LXXVI

6-(4-fluorofenil)piridin-3-amina (LXXVI): Aceite de color púrpura oscuro (202 mg, 1,07 mmol, 98 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{11}H_9FN_2$ m/z 189 (M+H).

La preparación del intermedio 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (LXXXIV) se representa a continuación en el esquema 18.



Esquema 18

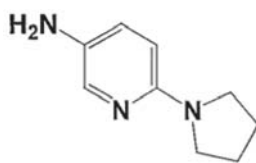
Etapa 1

A un recipiente de microondas se le añadió 2-cloro-3-nitropiridina (LXXXI) (1,00 g, 6,31 mmol), 1-metilpiperazina (LXXXII) (0,758 g, 7,57 mmol), carbonato de cesio (2,88 g, 8,83 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,173 g, 0,189 mmol), xanthphos (0,109 g, 0,189 mmol) y dioxano (5 ml). El recipiente de reacción se tapó y se purgó con argón. La solución en el recipiente de reacción se calentó con irradiación con microondas durante 2 h a 90 °C. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró hasta un residuo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:99 MeOH:CHCl₃ → 8:92 MeOH:CHCl₃) para proporcionar 1-metil-4-(3-nitro-piridin-2-il)-piperazina (LXXXIII) (1,30 g, 5,85 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo.

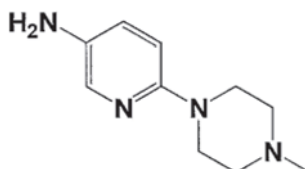
Etapa 2

A una solución en agitación de 1-metil-4-(3-nitro-piridin-2-il)-piperazina (LXXXIII) (1,30 g, 5,85 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió Pd al 10 %/C. La solución se purgó con hidrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de hidrógeno. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró hasta un residuo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (100 % de CHCl₃ → 2:98 MeOH[NH₃ 7 N]:CHCl₃) para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (LXXXIV) (0,466 g, 2,42 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. ESIMS encontrado para $C_{10}H_{16}N_4$ m/z 192,4 (M+H).

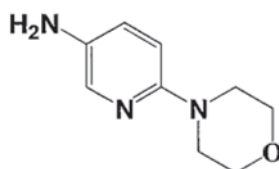
Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 18 anterior.

**LXXXV**

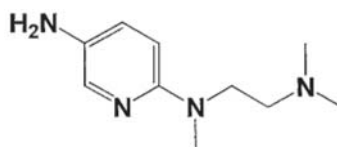
6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina (LXXXV): Aceite de color púrpura oscuro (1,43 g, 8,77 mmol, 100 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_9H_{13}N_3$ m/z 164 (M+H).

**LXXXVI**

6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (LXXXVI): Sólido de color púrpura (598 mg, 3,11 mmol, 32 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{10}H_{16}N_4$ m/z 193 (M+H).

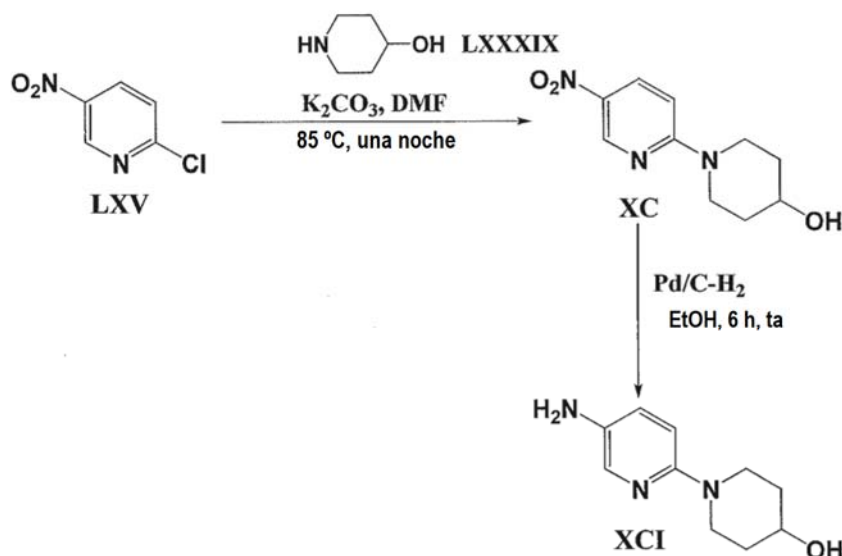
**LXXXVII**

6-morfolinopiridin-3-amina (LXXXVII): Sólido de color púrpura (782 mg, 4,36 mmol, 95 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_9H_{13}N_3O$ m/z 180 (M+H).

**LXXXVIII**

N^2 -(2-(dimetilamino)etil)- N^2 -metilpiridin-2,5-diamina (LXXXVIII): Aceite de color púrpura oscuro (1,55 g, 7,98 mmol, 96 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{10}H_{18}N_4$ m/z 195 (M+H).

La preparación del intermedio 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-ol (XCI) se representa a continuación en el esquema 19.

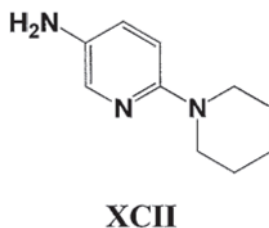
Etapas 1

- 5 A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (LXV) (5,0 g, 31,5 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió piperidin-4-ol (LXXXIX) (3,5 g, 34,65 mmol) y K_2CO_3 (8,7 g, 63,0 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante una noche. La solución se vertió en agua enfriada con hielo, se agitó durante 15 min y después se filtró. El sólido se lavó con agua fría y se secó al vacío para producir 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-ol (XC) en forma de un sólido de color amarillo (6,62 g, 29,67 mmol, 94,2 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,34-1,42 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 3,40-3,56 (m, 2H), 3,76-3,83 (m, 1H), 4,12 (d a, 2H), 4,81 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 3$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{10}H_{13}N_3O_3$ m/z 224,1 (M+H).

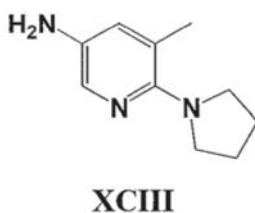
Etapas 2

- 15 La preparación del intermedio 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-ol (XCI) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 11, etapa 2. Aceite de color pardo oscuro (5,7 g, 29,5 mmol, 99,5 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (tq, $J = 13$ Hz, $J = 4$ Hz, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 2,79 (dt, $J = 13$ Hz, $J = 3$ Hz, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 3$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{10}H_{15}N_3O$ m/z 194,1 (M+H).

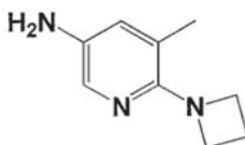
20 Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 19 anterior.



- 25 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amina (XCII): Aceite viscoso de color rojo oscuro (4,93 g, 27,81 mmol, 95,9 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,48-1,71 (m, 8H), 3,42-3,53 (m, 2H), 4,48 (s a, 2H), 6,59 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 3$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{10}H_{15}N_3$ m/z 178,0 (M+H).

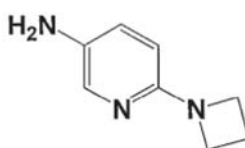


5-metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina (XCIII): Aceite viscoso de color azul oscuro (2,06 g, 12,62 mmol, 100 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,76-1,82 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 3,15-3,20 (m, 4H), 4,53 (s a, 2H), 6,74 (d, J = 3,5Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,7Hz, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$ m/z 178,1 (M+H).



XCIV

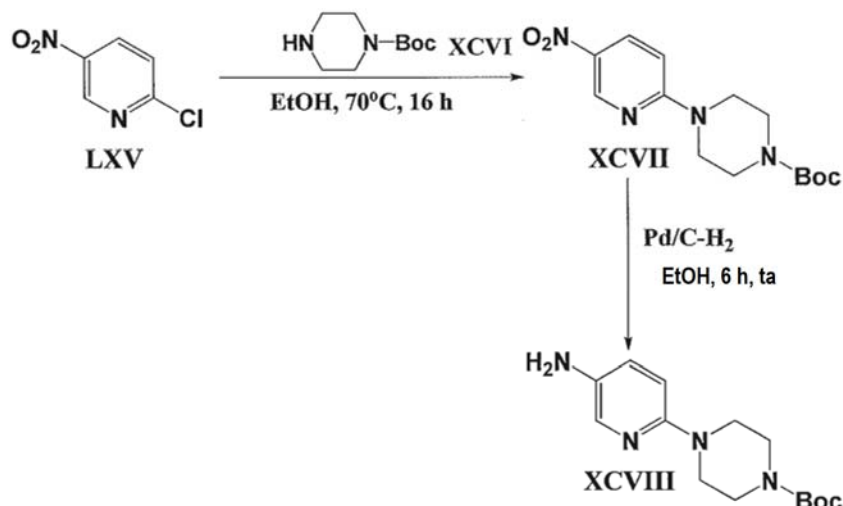
6-(azetidin-1-il)-5-metilpiridin-3-amina (XCIV): Sólido de color rojo oscuro (2,0 g, 11,29 mmol, 86,9 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,11 (quint., J = 7 Hz, 2H), 3,76-3,87 (m, 4H), 4,50 (s a, 2H), 6,72 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,5Hz, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3$ m/z 164,4 (M+H).



XCV

6-(azetidin-1-il)piridin-3-amina (XCV): Sólido de color burdeos (1,45 g, 9,70 mmol, 99,3 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$ m/z 149,0 (M+H).

La preparación del intermedio 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (XCVIII) se representa a continuación en el esquema 20.



Esquema 20

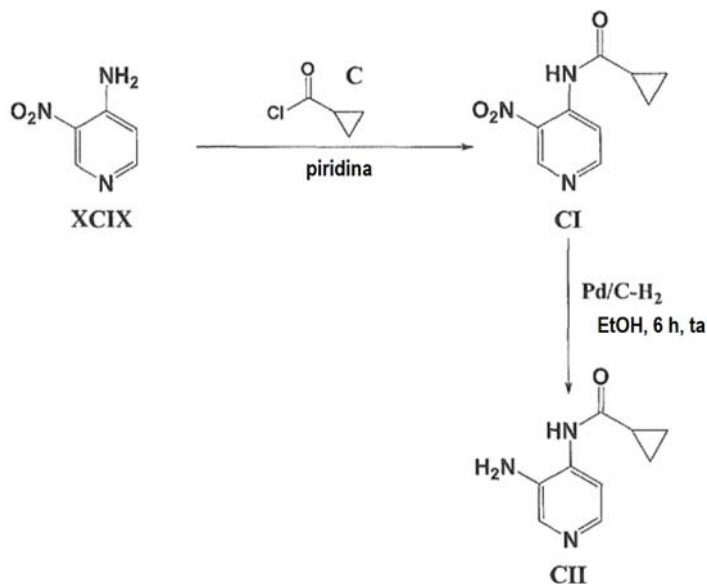
Etapas 1

A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (LXV) (2,0 g, 12,6 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (XCVI) (7,05 g, 37,9 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y después se disolvió en EtOAc. El EtOAc se lavó con NaOH 1 M, salmuera y después se secó sobre MgSO_4 para dar 4-(5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (XCVII) en forma de un sólido de color amarillo (4,94 g). ESIMS encontrado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ m/z 309,0 (M+H).

Etapas 2

La preparación del intermedio 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (XCVIII) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema de referencia 11, etapa 2. Sólido de color púrpura (990 mg, 3,56 mmol, cuantitativo). ESIMS encontrado para $C_{14}H_{22}N_4O_2$ m/z 278,8 (M+H).

- 5 La preparación del intermedio N-(3-aminopiridin-4-il) ciclopropanocarboxamida (CII) se representa a continuación en el esquema 21.



Esquema 21

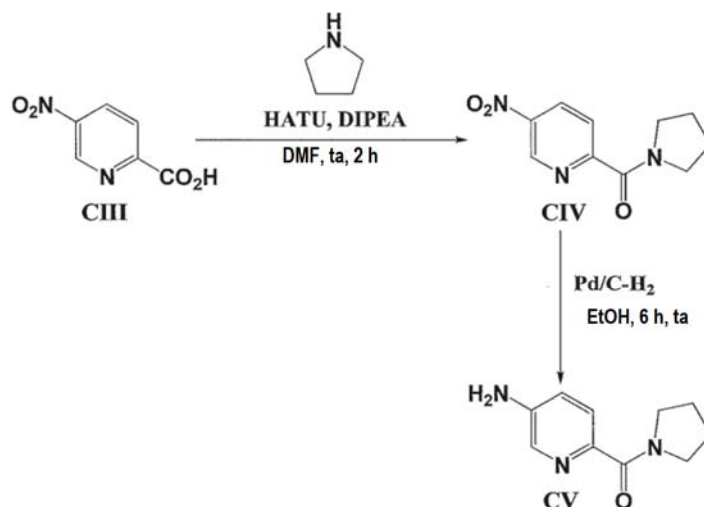
10 Etapa 1

La preparación de N-(3-nitropiridin-4-il)ciclopropanocarboxamida (CI) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 4, etapa 1. Sólido de color naranja (130 mg, 0,93 mmol, 13 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_9H_9N_3O_3$ m/z 207,8 (M+H).

15 Etapa 2

La preparación del intermedio N-(3-aminopiridin-4-il) ciclopropanocarboxamida (CII) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 11, etapa 2. Sólido de color gris oscuro (100 mg, 0,56 mmol, cuantitativo). ESIMS encontrado para $C_9H_{11}N_3O$ m/z 178,3 (M+H).

20 La preparación del intermedio (5-aminopiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (CV) se representa a continuación en el esquema 22.



Esquema 22

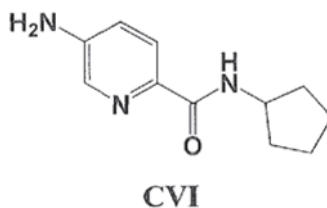
Etapas 1

- 5 A una solución de ácido 5-nitropicolínico (CIII) (500 mg, 2,97 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió pirrolidina (244 μ l, 2,47 mmol) y DIPEA (1,03 ml, 5,95 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir HATU (1,13 g, 2,47 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y después se
- 10 disolvió en una mezcla de agua y iPrOH al 10 %/CHCl₃. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se lavó otra vez con iPrOH al 10 %/CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para producir (5-nitropiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (CIV) en forma de un sólido de color rojo (849 mg). ESIMS encontrado para C₁₀H₁₁N₃O₃ *m/z* 222,1 (M+H).

Etapas 2

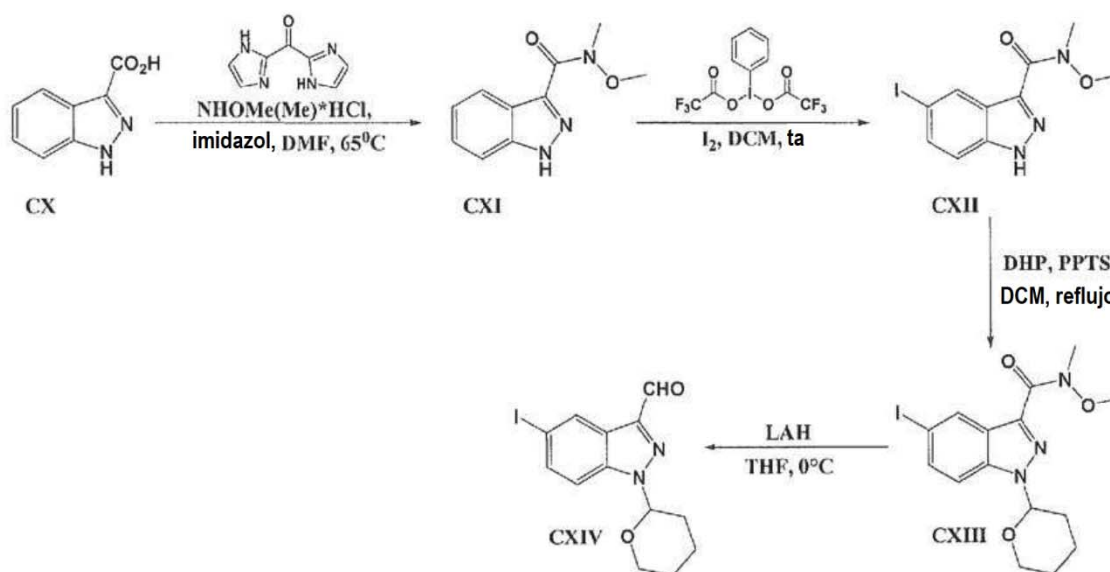
- 15 La preparación del intermedio (5-aminopiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (CV) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 11, etapa 2. Sólido de color amarillo (708 mg, 7,3 mmol, 96,4 % de rendimiento). ESIMS encontrado para C₁₀H₁₃N₃O *m/z* 191,4 (M+H).

20 El intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 22 anterior.



25 5-amino-N-ciclopentilpicolinamida (CVI): Sólido de color amarillo (450 mg, 2,19 mmol, 93,7 % de rendimiento). ESIMS encontrado para C₁₁H₁₅N₃O *m/z* 206,1 (M+H).

La preparación del intermedio 5-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (CXIV) se representa a continuación en el esquema 24.



Esquema 24

Etapa 1

- 5 El ácido 1H-indazol-3-carboxílico (CX) (100 g, 617 mmol) en DMF se trató con carbonildiimidazol (110 g, 678 mmol) a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas (aprox. 15 minutos). La reacción se calentó a 60-65 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (66,2 g, 678 mmol) en forma de un sólido y la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. La reacción se concentró hasta una pasta, se recogió en DCM y posteriormente se lavó con agua y HCl 2 N. Podría verse el producto saliendo de la solución. El sólido se filtró y se lavó por separado con EtOAc. El EtOAc y las capas de DCM se lavaron por separado con bicarbonato sódico seguido de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se combinaron, se trituraron con mezcla 1:1 de DCM-éter, se filtraron y se secaron para producir N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (CXI) en forma de un sólido de color blanco (100 g, 487 mmol, 79 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 3,46 (s, 3H), 3,69-3,85 (m, 3H), 7,13-7,31 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,25 Hz, 1H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,93-8,08 (m, 1H); ESIMS encontrado para C₁₀H₁₁N₃O₂ m/z 206 (M+H).

Etapa 2

- 20 A N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (CXI) (20 g, 97,4 mmol) en DCM (1 l) se le añadió (bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno (46 g, 107 mmol) seguido de la adición en porciones de yodo (14,84 g, 58,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió NaHSO₃ acuoso saturado (600 ml) y comenzó a precipitar un sólido que se filtró y se lavó con exceso de DCM. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y el sólido restante se trituró con una cantidad mínima de DCM. Los sólidos combinados se secaron al vacío sobre KOH para producir 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (CXII) en forma de un sólido de color blanco (23,2 g, 70 mmol, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 3,45 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,81, 1,51 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,01 Hz, 1H); ESIMS encontrado para C₁₀H₁₀IN₃O₂ m/z 331 (M+H).

Etapa 3

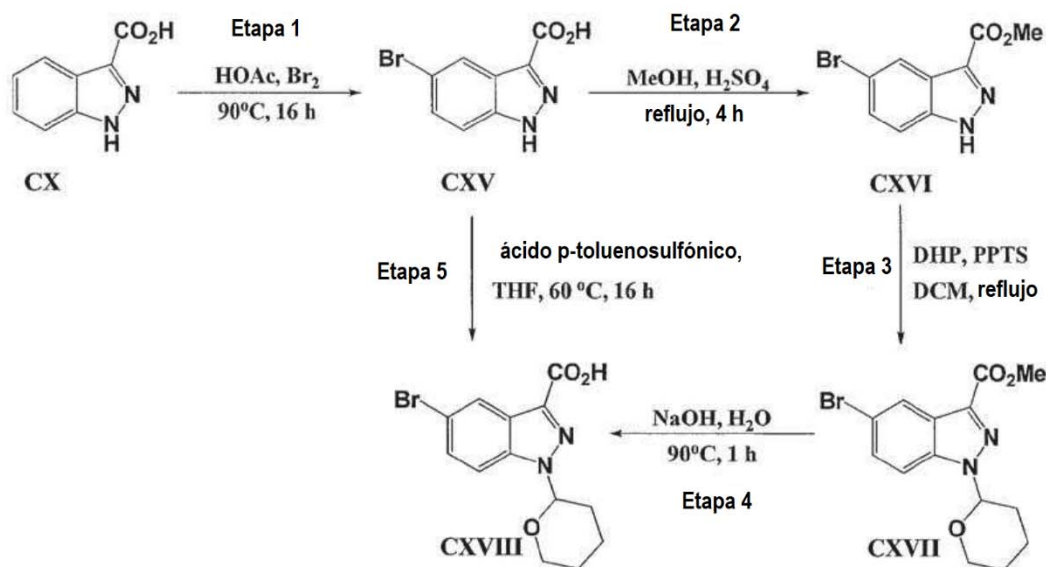
- 30 Una mezcla de 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (CXII) (16,5 g, 50 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (10,3 ml, 113 mmol) y PPTS (0,12 g, 0,6 mmol) en DCM se calentó a reflujo durante 5 h. La solución se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (100 % de EtOAc → 3:97 MeOH:DCM) para proporcionar 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXIII) en forma de un aceite viscoso de color blanco (19,1 g, 46 mmol, 92 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,84 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 3,60-4,04 (s, 5H), 5,86-6,08 (m, 1H), 7,45-7,87 (m, 2H), 8,39 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₁₅H₁₈IN₃O₃ m/z 416 (M+H).

Etapa 4

Se añadió hidruro de litio y aluminio (160 mg, 4,21 mmol) en porciones a una solución enfriada (0 °C) de 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXIII) (1,46 g, 3,5 mmol) en THF. La agitación

se continuó a 0 °C hasta que se completó la reacción, aproximadamente 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de EtOAc a 0 °C y toda la mezcla se vertió en NaHSO₄ acuoso 0,4 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (100 % de EtOAc → 3:97 MeOH:DCM) para dar 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (CXIV) en forma de un sólido de color blanco (0,90 g, 3,15 mmol, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 1,50-1,71 (m, 2H), 1,71-1,87 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 1H), 3,66-3,99 (m, 2H), 5,96-6,17 (m, 1H), 7,78 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₁₃H₁₃IN₂O₂ m/z 357 (M+H).

La preparación del intermedio ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXVIII) se representa a continuación en el esquema 25.



Etapa 1

Una suspensión de ácido indazol-3-carboxílico (CX) (1,0 g, 6,16 mmol) en ácido acético glacial (60 ml) se calentó a 120 °C para conseguir una solución transparente. La solución se enfrió a 90 °C. Se añadió lentamente una solución de bromo (0,633 ml, 12,33 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) a 90 °C. La solución se volvió a calentar 16 h a 90 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo y se volvió a agitar a temperatura ambiente durante 15 min. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío a temperatura ambiente para conseguir ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (CXV) en forma de un sólido de color blanco (1,30 g, 5,39 mmol, 87,5 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 13,95 (s, 1H), 13,18 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H); ESIMS encontrado para C₈H₄BrN₂O₂ m/z 242,0 (M+H).

Etapa 2

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) a una suspensión de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (CXV) (1,30 g, 5,39 mmol) en MeOH seco (50 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h en atmósfera de argón. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el MeOH se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (CXVI) en forma de un sólido de color blanco (1,35 g, 5,29 mmol, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 14,13 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H); ESIMS encontrado para C₉H₇BrN₂O₂ m/z 256,0 (M+H).

Etapa 3

Se calentó a reflujo una suspensión de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (CXVI) (1,35 g, 5,29 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (0,143 g, 0,56 mmol) y 3,4 dihidro-2H-pirano (1,02 ml, 11,90 mmol) en dicloroetano anhidro (20 ml) 5 h en atmósfera de argón. La suspensión se convirtió en la solución transparente. La solución se enfrió y el exceso de disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución diluida de NaHCO₃ (NaHCO₃ sat. solⁿ/H₂O: 1:9). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (100 % de hexanos → 5:95 EtOAc:hexanos) para conseguir 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (CXVII) en forma de un sólido de color blanco (1,47 g, 4,34 mmol, 82 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68

(dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 2H); ESIMS encontrado para $C_{14}H_{15}BrN_2O_3$ m/z 340,0 ($M+H$).

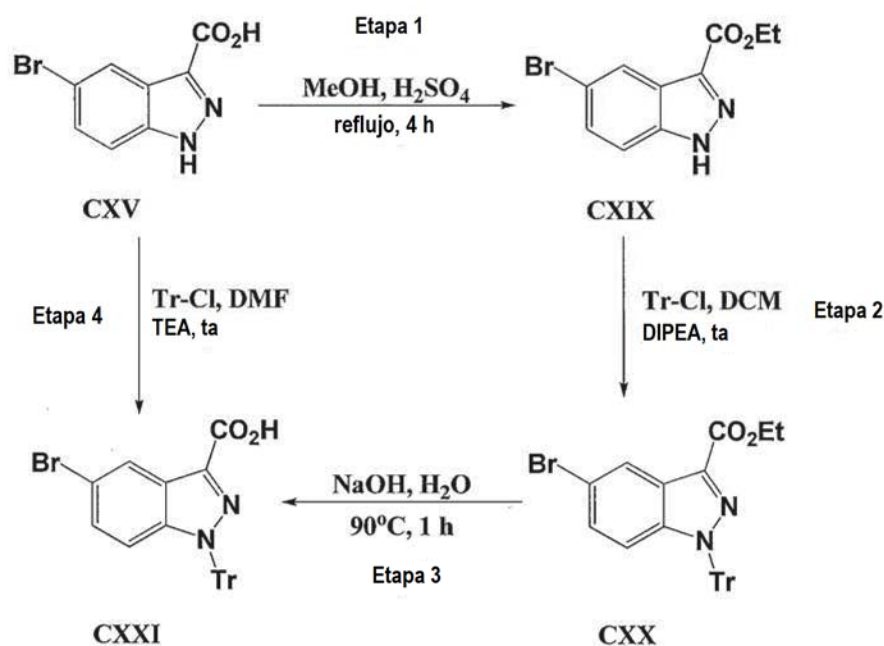
Etapas 4

Se añadió solución acuosa 2 N de NaOH (10 ml) a una suspensión de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (CXVII) (1,30 g, 3,83 mmol) en agua (20 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua enfriada con hielo y se acidificó a pH 3,0 con HCl acuoso al 10 %. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío a temperatura ambiente para conseguir ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXVIII) en forma de un sólido de color blanco (0,87 g, 2,68 mmol, 70 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{13}H_{13}BrN_2O_3$ m/z 326,0 ($M+H$).

Etapas 5

A una solución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (CXV) (59,8 g, 248 mmol) en THF (800 ml) en atmósfera de argón se le añadió 3,4 dihidro-2H-pirano (50,6 ml, 558 mmol) y p-TsOH (4,72 g, 24,8 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 60 °C durante 16 h. Se añadió otra porción de p-TsOH (0,025 equiv.) y 3,4 dihidro-2H-pirano (0,56 equiv.) y el calentamiento a reflujo continuó durante 5 h. La solución se concentró al vacío. Se añadió EtOAc al residuo y la suspensión se filtró y se secó a alto vacío durante una noche para producir ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXVIII) en forma de un sólido de color blanco (49,07 g, 150,9 mmol, 60,8 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{13}H_{13}BrN_2O_3$ m/z 326,3 ($M+H$).

La preparación del intermedio ácido 5-bromo-1-tritil-1H-indazol-3-carboxílico (CXXI) se representa a continuación en el esquema 26.



Etapas 1

La preparación del intermedio 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (CXIX) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 25, etapa 2. Sólido de color blanco. (3,60 g, 13,38 mmol, rendimiento del 64,5 %). RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4,40 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 14,11 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $C_{10}H_9BrN_2O_2$ m/z 269,0 ($M+H$).

Etapas 2

A una solución de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (CXIX) y cloruro de tritilo en DCM se le añadió lentamente DIPEA. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en agua y se agitó durante 5 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un sistema ISCO 200RF con una columna de SiO_2 (12 g) (100 % de hexanos $\rightarrow$

10:90 EtOAc: hexanos) para producir un sólido de color blanco. (357 mg, 0,70 mmol, rendimiento del 69,8 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 4,38 (c, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 6,43 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 7,11-7,14 (m, 6H), 7,31-7,35 (m, 10H), 8,23 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$ m/z 511,0 (M+H).

5 Etapa 3

La preparación del intermedio ácido 5-bromo-1-tritil-1H-indazol-3-carboxílico (CXXI) por hidrólisis del 5-bromo-1-tritil-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (CXX) puede llevarse a cabo siguiendo el procedimiento representado en el esquema 25, etapa 3.

10

Etapa 4

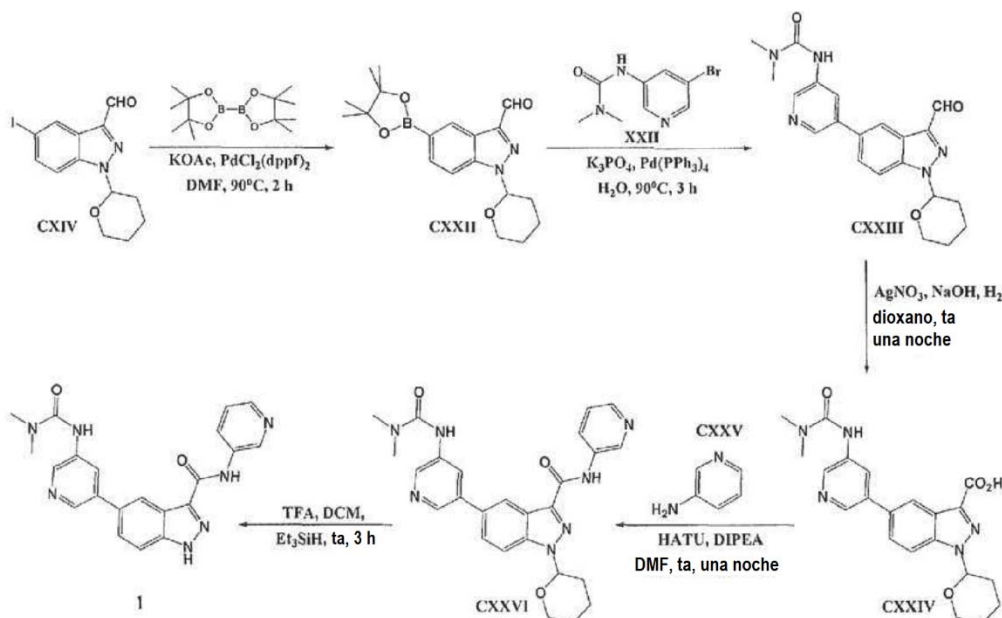
La preparación del intermedio ácido 5-bromo-1-tritil-1H-indazol-3-carboxílico (CXXI) por tritilación del ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (CXV) puede llevarse a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(25), 5458-5470.

15

Ejemplo 1 (referencia)

La preparación de 5-(5-(3,3-dimetilureido)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (1) se representa a continuación en el esquema de referencia 27.

20



Esquema de referencia 27

Etapa 1-2

25

Una solución de 5-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (CXIV) (1,780 g, 5,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,523 g, 6,0 mmol), KOAc (1,471 g, 15 mmol) y DMF seca (20 ml) se purgó con argón. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ (0,245 g, 0,3 mmol) a la reacción y se volvió a purgar con argón. La solución se calentó a 90 °C durante 2 h. Una vez que la TLC mostró la desaparición de (CXIV), la solución se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió K₃PO₄ (1,592 g, 7,5 mmol), 3-(5-bromopiridin-3-il)-1,1-dimetilurea (XXII) (1,220 g, 5,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,15 mmol) y agua (2 ml). La solución se purgó con argón y se calentó a 90 °C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (100 % de DCM → 2:98 MeOH:DCM) para dar 3-(5-(3-formil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-1,1-dimetilurea (CXXIII) en forma de un aceite viscoso de color pardo que solidificó al vacío a temperatura ambiente (354 mg, 0,90 mmol, 18 % de rendimiento en 2 etapas). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1H), 7,91 (dd, $J = 7,2, 1,4\text{ Hz}$, 1H), 6,13 (dd, $J = 7,6, 2,0\text{ Hz}$, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,64 (m, 2H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ m/z 394,0 (M+H).

35

40

Etapa 3

Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,173 g, 4,33 mmol) en agua (5 ml) a una solución de nitrato de plata (0,367 g, 2,16 mmol) en agua (5 ml) para dar un precipitado de color pardo. Se disolvió 3-(5-(3-formil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-1,1-dimetilurea (CXXIII) (0,340 g, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió a la reacción, que se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y después se extrajo con éter dietílico. La capa acuosa se separó y se llevó cuidadosamente a pH = 3 con HCl acuoso. La capa acuosa se extrajo después con iPrOH al 10 %/cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron después (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar ácido 5-(5-(3,3-dimetilureido)piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXXIV) en forma de un sólido de color blanco parduzco (246 mg, 0,60 mmol, 70 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 13,26 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,03-2,02 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 1H) 1,61 (m, 2H); ESIMS encontrado para C₂₁H₂₃N₅O₄ m/z 410,0(M+H).

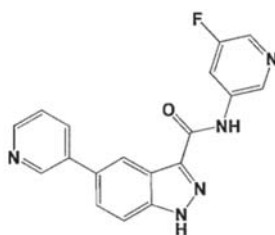
Etapa 4

Se añadió HATU (0,190 g, 0,5 mmol) a una solución de ácido 5-(5-(3,3-dimetilureido)piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXXIV) (0,39 g, 1,21 mmol) y diisopropiletilamina (0,174 ml, 1,0 mmol) en DMF en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de agitar 5 min, a la solución se le añadió 3-aminopiridina (CXXV) (0,047 g, 0,5 mmol). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con agua, se sometió brevemente a ultrasonidos y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua fría y se secaron a temperatura ambiente. El producto se purificó por cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de fase normal de 4 g Thomson (100 % de DCM → 5:95 MeOH:DCM) para proporcionar 5-(5-(3,3-dimetilureido)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXVI) en forma de un sólido de color blanquecino (323 mg, 0,67 mmol, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,56 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 8,26 (m, 1H), 8,03 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 6,64, 3,84 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 1H) 1,52 (m, 2H); ESIMS encontrado para C₂₁H₂₃N₅O₄ m/z 410,0(M+H).

Etapa 5

Se añadió TFA (5 ml) a una solución de 5-(5-(3,3-dimetilureido)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXVI) (0,134 g, 0,27 mmol) y trietilsilano (0,110 ml, 0,69 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trató con agua, se sometió brevemente a ultrasonidos para dispersar los sólidos, se basificó a pH 9,0 con NH₄OH 5 N y se sometió otra vez a ultrasonidos. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua fría y se purificaron por cromatografía en columna (100 % de DCM → 5:95 MeOH[NH₃ 7 N]:DCM) para proporcionar 5-(5-(3,3-dimetilureido)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (1) en forma de un sólido de color blanco (35,8 mg, 0,09 mmol, 33 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 13,99 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 8,26 (m, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 6,6, 3,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 6H); ESIMS encontrado para C₂₁H₁₉N₇O₂ m/z 402,3(M+H).

El compuesto siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 anterior.



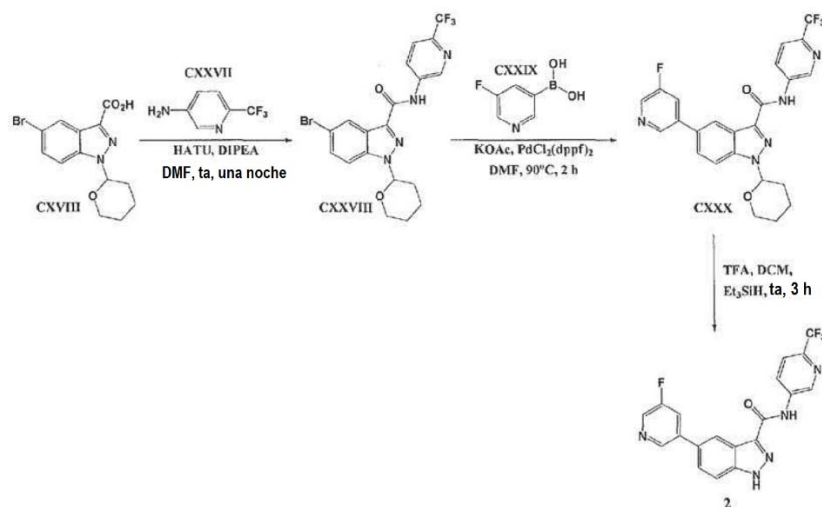
23

N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 23.

Sólido de color castaño claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 7,53 (dd, J = 8 Hz, J = 5 Hz, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 8,13-8,15 (m, 1H), 8,31-8,34 (m, 2H), 8,47-8,48 (m, 1H), 8,60 (dd, J = 5 Hz, J = 2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H), 14,05 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₁₈H₁₂FN₅O m/z 334 (M+1).

Ejemplo 2 (referencia)

La preparación de 5-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (2) se representa a continuación en el ejemplo de referencia 28.



Esquema de referencia 28

5

Etapas 1

Se añadió HATU (1,125 g, 2,96 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXVIII) (0,876 g, 2,69 mmol) y diisopropilamina (1,03 ml, 5,92 mmol) en DMF en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de agitar 5 min, a la solución se le añadió 5-amino-2-trifluorometil piridina (CXXVII) (0,479 g, 2,96 mmol). La solución se agitó 24 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con agua, se sometió brevemente a ultrasonidos y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua fría y se secaron a temperatura ambiente. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexanos → 7:93 EtOAc:hexanos) para proporcionar 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXVIII) en forma de un sólido de color blanco (1,17 g, 2,50 mmol, 93 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,93 (s, 1H), 9,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 2H); ESIMS encontrado para C₁₉H₁₆BrF₃N₄O₂ m/z 470,0 (M+H).

20

Etapas 2

Una solución de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXVIII) (0,469 g, 1 mmol), ácido 5-fluoro-piridin-3-borónico (CXXIX) (0,156 g, 1,1 mmol), fosfato potásico tribásico (0,318 g, 1,5 mmol) y agua (desgasificada, 1 ml) en DMF (10 ml) se purgó con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,034 g, 0,03 mmol) y la solución se purgó otra vez con argón. La reacción se calentó a 90 °C durante 3 h cuando la TLC mostró la desaparición del material de partida. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trató con agua, se sometió brevemente a ultrasonidos y los sólidos formados se filtraron. Los sólidos se lavaron con agua fría y se secaron al vacío a temperatura ambiente, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:8 EtOAc:hexanos → 3:7 EtOAc:hexanos) para proporcionar 5-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXX) en forma de un sólido de color blanco (427 mg, 0,88 mmol, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,95 (s, 1H), 9,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 6,11 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H); ESIMS encontrado para C₂₄H₁₉F₄N₅O₂ m/z 486,0 (M+H).

35

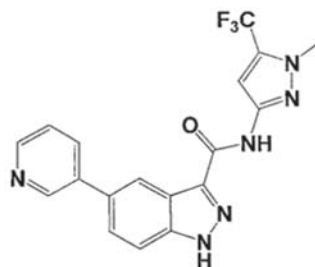
Etapas 3

Se añadió TFA (10 ml) a una solución de 5-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXX) (0,420 g, 0,86 mmol) y trietilsilano (0,345 ml, 2,16 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó 5 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trató con agua, se sometió brevemente a ultrasonidos para dispersar los sólidos, se basificó a pH 9,0 con NH₄OH 5 N y se sometió otra vez a ultrasonidos. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron al aire a temperatura ambiente. Los sólidos se suspendieron en una mezcla de DCM:MeOH (1:1) y se hirvieron para obtener una solución transparente. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con DCM y se secaron al vacío a

45

temperatura ambiente para obtener 5-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (2) en forma de un sólido de color blanco (72,9 mg, 0,18 mmol, 21 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 14,13 (s a, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,63 (dd, $J = 6,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ m/z 402,30 (M+H).

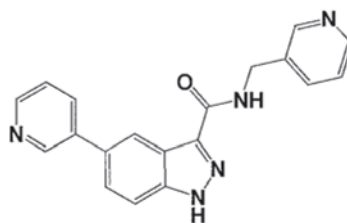
1,7 Hz 1H), 8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,54 (m, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ m/z 384,0 (M+H).



37

N-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 37.

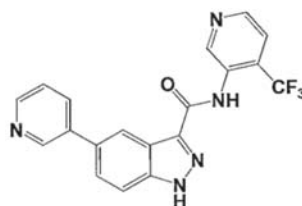
Sólido de color verde claro (76,7 mg, 0,20 mmol, 48,4 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,55 (dt, $J = 8$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 9$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 13,96 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 387,1 (M+H).



42

5-(piridin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida 42.

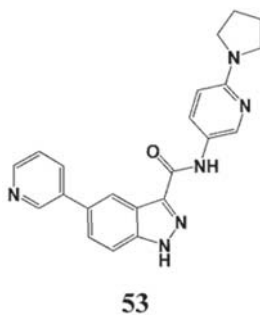
Sólido de color blanco (54,5 mg, 0,17 mmol, 78 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 4,53 (d, $J = 6$ Hz 2H), 7,35 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 3H), 8,09-8,11 (m, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,45 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 9,16 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 13,77 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ m/z 330 (M+H).



48

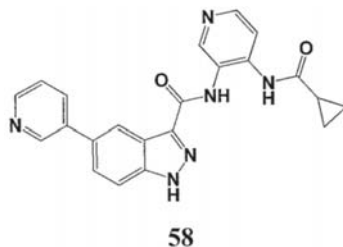
5-(piridin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 48.

Sólido de color blanco (67 mg, 0,17 mmol, 62 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 7,52 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 3H), 8,12 (td, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 8,41 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 14,06 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ m/z 384,0 (M+H).



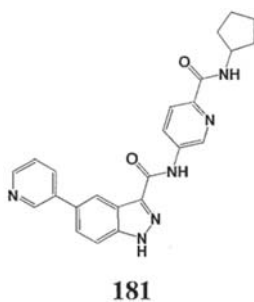
5-(piridin-3-il)-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 53.

- 5 Sólido de color beis (23,8 mg, 0,06 mmol, 44,5 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 1,92-1,97 (m, 4H), 3,38 (t, J = 7Hz, 4H), 6,46 (d, J = 9Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8Hz, J = 5Hz, 1H), 7,80 (dc, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 9Hz, J = 3Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8Hz, J = 4Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,50 (d, J = 3Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 5 Hz, J = 2 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H), 13,86 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₂₂H₂₀N₆O m/z 385,1 (M+H).



N-(4-(ciclopropanocarboxamido)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 58.

- 10
15 Sólido de color blanco (32,7 mg, 0,08 mmol, 37,0 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 0,84-0,88 (m, 2H), 0,88-0,92 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8Hz, J = 5Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 12Hz, J = 9Hz, 2H), 8,12 (dt, J = 9Hz, J = 4Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 5 Hz, J = 2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 13,98 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₂₂H₁₈N₆O₂ m/z 399,0 (M+H).

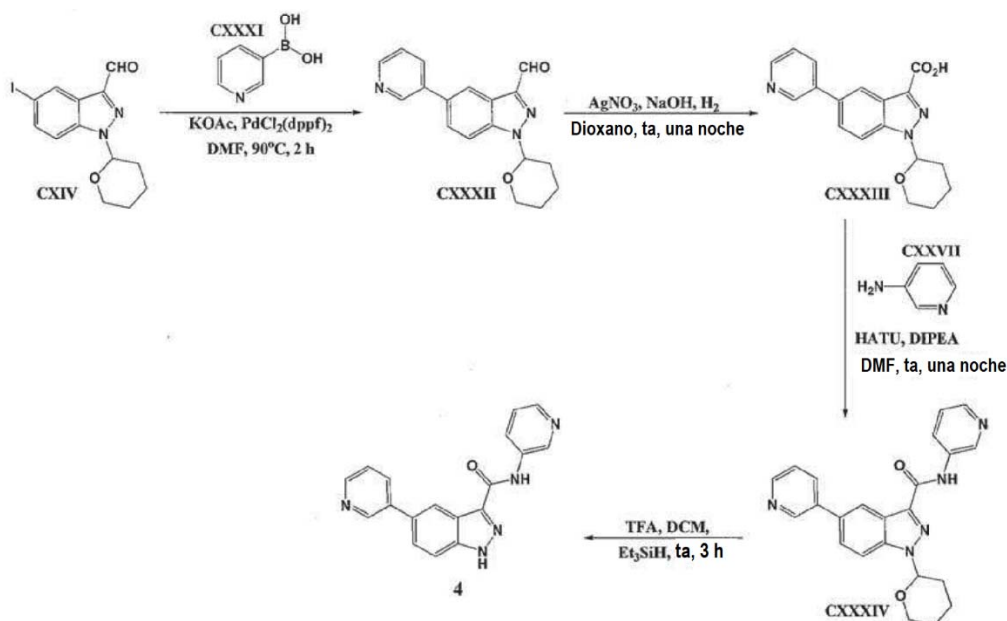


N-(6-(ciclopentilcarbamoil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 181.

- 20
25 Sólido de color amarillo claro (18 mg, 0,04 mmol, 16,6 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 1,50-1,64 (m, 4H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 4H), 4,24 (quint., J = 8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8Hz, J = 5Hz, 1H), 7,84 (ABc, 2H), 8,03 (d, J = 9Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 9Hz, J = 2,5Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H), 14,08 (s a, 1H); ESIMS encontrado para C₂₄H₂₂N₆O₂ m/z 427,1 (M+H).

30 Ejemplo 3

La preparación de N,5-di(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (4) se representa a continuación en el esquema 29.



Esquema 29

Etapla 1

Se disolvió 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (CXIV) (1,53 g, 4,30 mmol), ácido piridin-3-borónico (CXXXI) (0,58 g, 4,73 mmol) y fosfato potásico tribásico (1,37 g, 6,45 mmol) en 1,4-dioxano (43,0 ml) y agua (9,0 ml). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,50 g, 0,4301 mmol) y la reacción se calentó a 95 °C durante 2,5 h. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El material se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de gel de sílice de fase normal de 40 g Thomson (100 % de hexanos → 1:1 de EtOAc:hexanos) para proporcionar 5-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (CXXXII) (0,62 g, 2,02 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color castaño. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,23 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 0,98 Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H); ESIMS encontrado para C₁₈H₁₇N₃O₂ m/z 308 (M+H).

Etapla 2

A una solución de nitrato de plata (0,55 g, 3,25 mmol) en agua (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (0,26 g, 6,50 mmol) en agua (5 ml) para dar un precipitado de color pardo. Se añadió 5-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (CXXXII) (0,40 g, 1,30 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (3 ml) a la reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la reacción se extrajo con éter dietílico. La capa acuosa se separó y se llevó cuidadosamente a pH = 3 con HCl acuoso al 10 %. Después se extrajo la capa acuosa cinco veces con iPrOH/cloroformo (1/9). Después se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar ácido 5-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXXXIII) (0,30 g, 0,93 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 13,28 (a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 0,83 Hz, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,63-1,61 (m, 2H).

Etapla 3

A una solución de ácido 5-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXXXIII) (0,39 g, 1,21 mmol) y 3-aminopiridina (CXXXVII) (0,11 g, 1,21 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,42 ml, 1,21 mmol). La solución se enfrió a 0 °C antes de añadir HATU (0,46 g, 1,21 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de fase normal de 25 g Thomson (100 % de CHCl₃ → 2:98 MeOH:CHCl₃) para proporcionar N,5-di(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXXIV) (0,36 g, 0,90 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,56 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,34-8,33 (m, 1H), 8,31-8,29 (m,

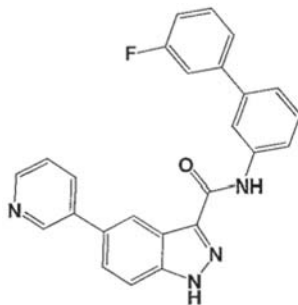
1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H); ESIMS encontrado para $C_{23}H_{21}N_5O_2$ m/z 400 (M+H).

5 Etapa 4

Se le añadió TFA (5,0 ml) a una solución de N,5-di(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXXIV) (0,36 g, 0,90 mmol) y trietilsilano (0,29 ml, 1,81 mmol) en DCM (5,0 ml). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 5,0 ml más de TFA y la solución se agitó otra vez durante una noche.

Los disolventes se eliminaron y el residuo se trató con amoníaco 7 N en MeOH. Los disolventes se eliminaron otra vez y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de gel de sílice de fase normal de 12 g Thomson (100 % de $CHCl_3 \rightarrow 5:95$ MeOH[NH_3 7 N]: $CHCl_3$) para proporcionar N,5-di(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (4) (0,23 g, 0,73 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 14,00 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,8, 1,3$ Hz, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 8,33-8,31 (m, 2H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{18}H_{13}N_5O$ m/z 316 (M+H).

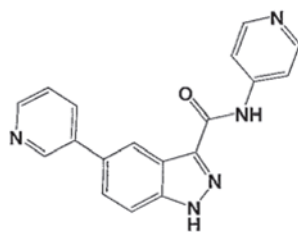
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 anterior.



5

N-(3'-fluorobifenil-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 5.

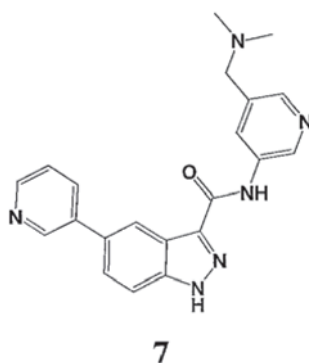
Sólido de color blanco (77 mg, 0,19 mmol, 69 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 13,95 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 6H), 7,24-7,22 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{25}H_{17}FN_4O$ m/z 409 (M+H).



6

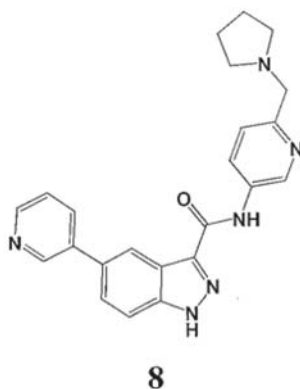
5-(piridin-3-il)-N-(piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 6.

Sólido de color blanquecino (52 mg, 0,16 mmol, rendimiento del 77 %). RMN 1H (DMSO- d_6) δ ppm 14,05 (a, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,6, 1,2$ Hz, 1H), 8,48-8,47 (m, 3H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,94 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 2H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,54-7,52 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{18}H_{13}N_5O$ m/z 316 (M+H).



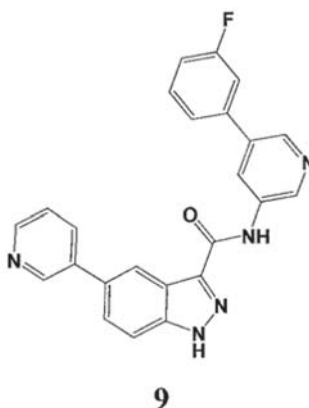
N-(5-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 7.

- 5 Sólido de color blanquecino (37 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 47 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 14,00 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,7, 1,2$ Hz, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,19 (s, 6H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ m/z 373 (M+H).



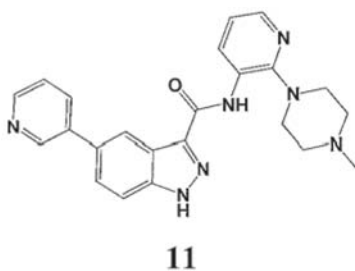
5-(piridin-3-il)-N-(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 8.

- 10 Sólido de color blanquecino (38 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 77 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 13,99 (a, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,50-2,47 (m, 4H), 1,72-1,70 (m, 4H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ m/z 399 (M+H).



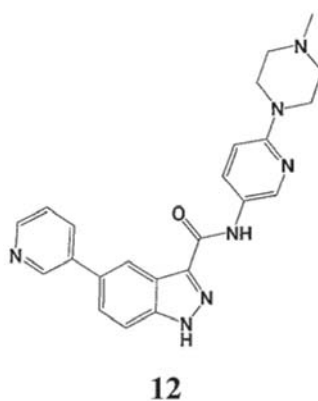
N-(5-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 9.

- 20 Sólido de color blanco (35 mg, 0,09 mmol, 47 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 14,05 (s a, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,68-8,65 (m, 2H), 8,60 (dd, $J = 4,83, 4,83$ Hz, 1H), 8,52-8,49 (m, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H). ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}$ m/z 410,5 (M+H).
- 25



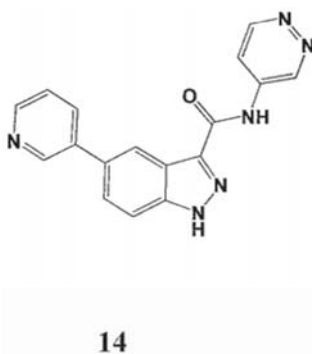
N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 11.

- 5 Sólido de color blanco (11 mg, 0,03 mmol, 65 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 14,10 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,65-8,59 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 4H), 2,80-2,40 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ m/z 414,0 (M+H).



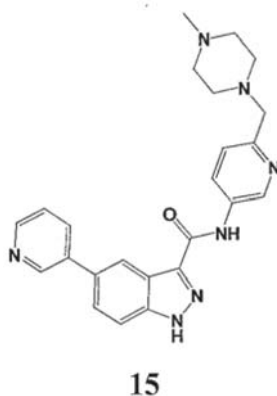
N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 12.

- 15 Sólido de color blanco (31 mg, 0,07 mmol, 39 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 13,86 (s a, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,60-8,58 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,45-3,42 (m, 4H), 2,42-2,39 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ m/z 414,3 (M+H).



N-(piridazin-4-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 14.

- 20 Sólido de color blanquecino (50 mg, 0,16 mmol, rendimiento del 99 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 14,20-13,90 (a, 1H), 11,15 (s, 1H), 9,71-9,70 (m, 1H), 9,09-9,08 (m, 1H), 8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,47-8,46 (m, 1H), 8,25 (dd, $J = 5,9, 2,8$ Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 2H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$ m/z 317 (M+H).
- 25

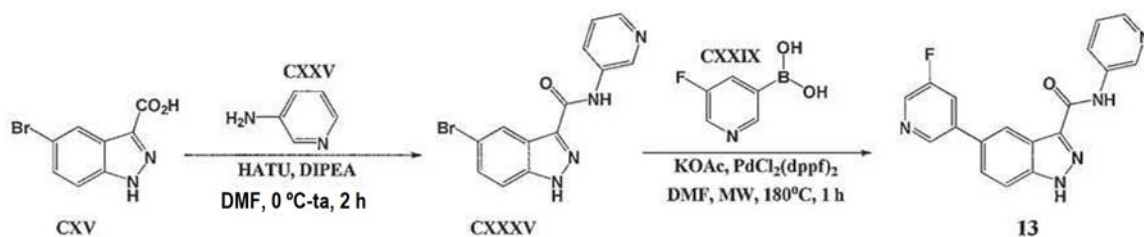


N-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 15.

- 5 Sólido de color blanco (42 mg, 0,10 mmol, 81 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 13,97 (a, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,42-2,28 (m, 8H), 2,15 (s, 3); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ m/z 428 (M+H).

10 Ejemplo 4

La preparación de 5-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (13) se representa a continuación en el esquema 30.

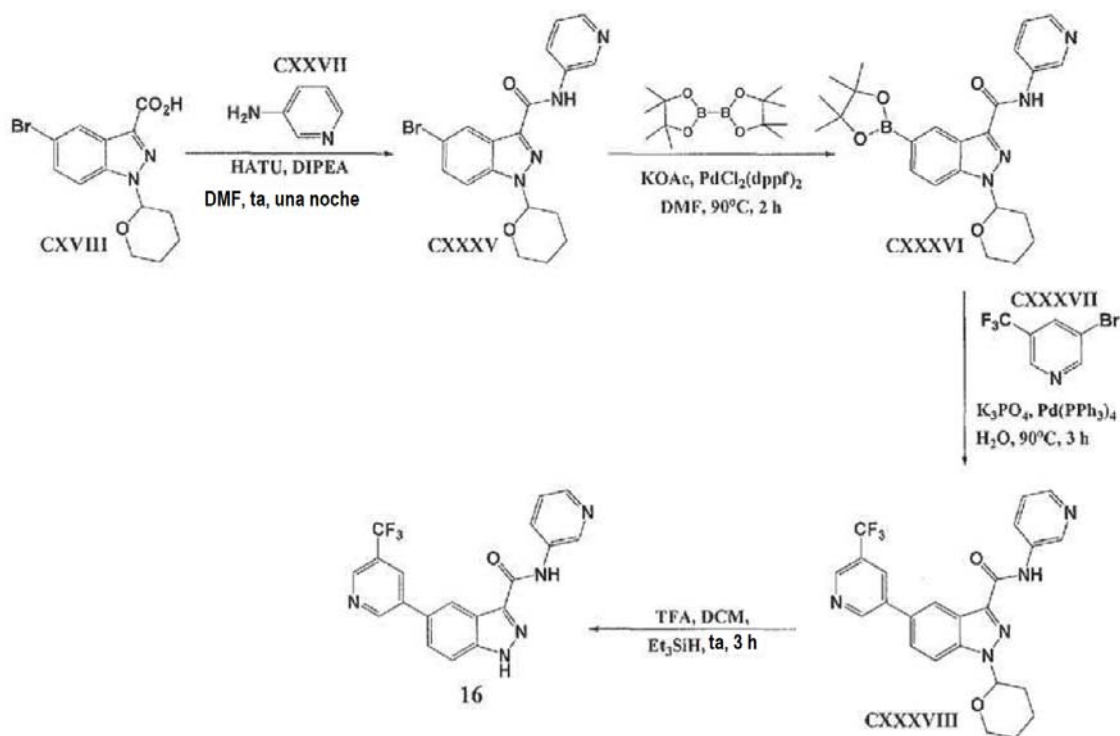


Esquema 30

15

Ejemplo 5 (referencia)

- 20 La preparación del compuesto de referencia N-(piridin-3-il)-5-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (16) se representa a continuación en el ejemplo de referencia 31.



Esquema de referencia 31

Etapas 1

- 5 La preparación del intermedio 5-bromo-N-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXXV) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 27, etapa 4. Sólido de color amarillo claro (5,5 g, 13,7 mmol, 88 % de rendimiento). ESIMS encontrado para C₁₈H₁₇BrN₄O₂ *m/z* 401,1 (M^{79Br}+H) y 403,1 (M^{81Br}+H).

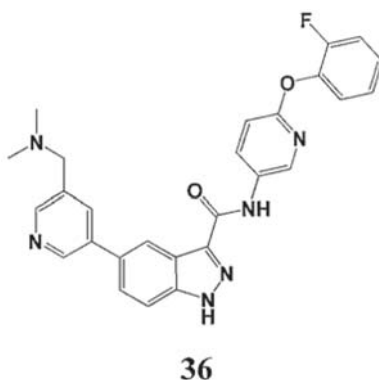
Etapas 2-3

- 10 La preparación del intermedio N-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXXXVIII) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema de referencia 27, Etapas 1-2. Sólido de color castaño (295 mg, 0,63 mmol, 84 % de rendimiento). ESIMS encontrado para C₂₄H₂₀F₃N₅O₂ *m/z* 468,1 (M+H).

Etapas 4

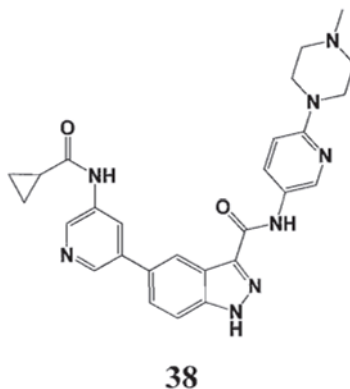
- 15 La preparación de N-(piridin-3-il)-5-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (16) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema de referencia 28, etapa 3. Sólido de color blanco (95 mg, 0,25 mmol, 39,3 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 7,40 (dd, *J* = 2,2 Hz, *J* = 2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 8,29-8,34 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 10,72 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₁₉H₁₂F₃N₅O *m/z* 383,9 (M+H).

- 20 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 5 anterior.
 25 8,72 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,09 (d, 2 Hz, 1H), 10,71 (s, 1H), 14,01 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₂₃H₂₁N₇O₃ *m/z* 444,3 (M+H).



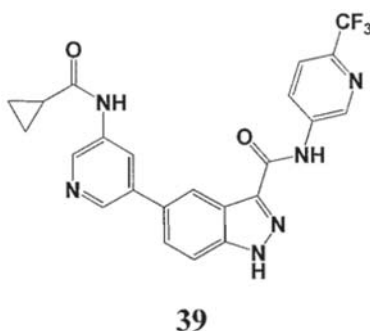
5-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-N-(6-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 36.

- 5 Sólido de color blanco (137 mg, 0,28 mmol, 53 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,22-7,40 (m, 4H), 7,82 (d/Abc, J = 9 Hz, J = 1Hz, 2H), 8,00 (t, J = 2Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 9 Hz, J = 3Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2Hz, 1H), 10,67 (s, 1H), 13,97 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$ m/z 383,1 (M+H).



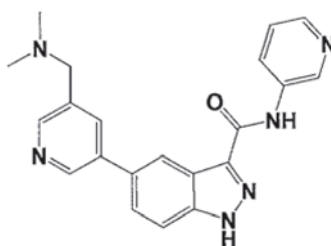
5-(5-(ciclopropanocarboxamido)piridin-3-il)-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 38.

- 15 Sólido de color blanco (39 mg, 0,08 mmol, 61 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 0,83-0,90 (m, 4H), 1,80-1,86 (m, 1H), 2,25 (s a, 3H), 2,45 (s a, 4H), 3,45 (s a, 4H), 6,86 (d, J = 9Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 9 Hz, J = 3Hz, 1H), 8,42 (t, J = 2Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 10Hz, J = 3Hz, 2H), 8,76 (d, J = 2Hz, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 13,90 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ m/z 497,4 (M+H).



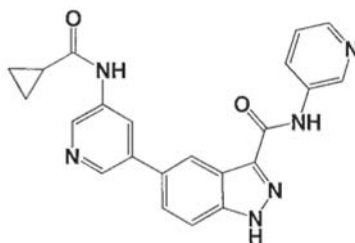
5-(5-(ciclopropanocarboxamido)piridin-3-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 39.

- 25 Sólido de color blanco (128 mg, 0,27 mmol, 45 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 0,82-0,90 (m, 4H), 1,80-1,86 (m, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,61-8,65 (m, 2H), 8,77 (d, J = 2Hz, 1H), 9,27 (d, J = 2Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 14,11 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 467,1 (M+H).

**40**

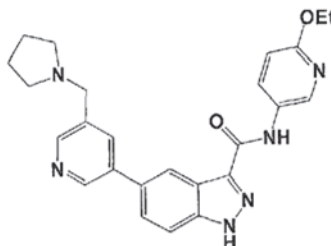
5-((dimetilammonio)metil)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 40.

- 5 Sólido de color blanco (312 mg, 0,84 mmol, 77 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,21 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 7,40 (dd, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 7,83 (d/Abc, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,01 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,29-8,34 (m, 2H), 8,48 (dd, $J = 4\text{ Hz}$, $J = 1\text{ Hz}$, 1H), 8,83 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,08 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 10,70 (s, 1H), 13,99 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ m/z 373,0 (M+H).

**43**

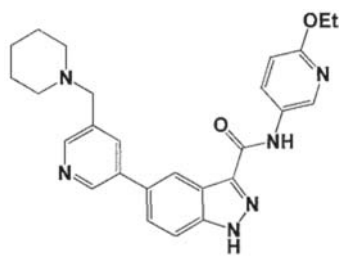
N-(piridin-3-il)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 43.

Sólido de color blanco (157 mg, 0,39 mmol, 76 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,70-1,74 (m, 4H), 2,46-2,52 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 7,40 (dd, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 7,83 (d/Abc, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,02 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,29-8,34 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,82 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,08 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,70 (s, 1H), 14,00 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ m/z 399,0 (M+H).

**44**

N-(6-etoxipiridin-3-il)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 44.

- 25 Sólido de color blanco (62 mg, 0,14 mmol, 39 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1,70-1,74 (m, 4H), 2,47-2,52 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,29 (c, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 6,81 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,82 (d/Abc, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,01 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,16 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,63 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,81 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,51 (s, 1H), 13,94 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 443,4 (M+H).

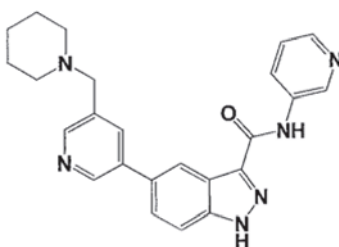


45

N-(6-etoxipiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 45.

- 5 Sólido de color blanco (98 mg, 0,21 mmol, 44 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, J = 7Hz, 3H), 1,34-1,42 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 4H), 2,38 (s a, 4H), , 3,56 (s, 2H), 4,29 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9Hz, 1H), 7,81 (d/Abc, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 2Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 9 Hz, J = 3Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 13,92 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 457,3 (M+H).

10

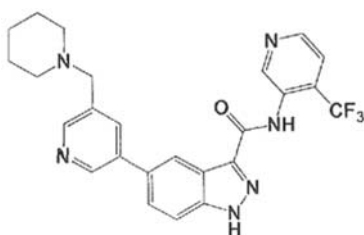


46

5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 46.

- 15 Sólido de color blanco (126 mg, 0,31 mmol, 52 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,42 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 4H), 2,39 (s a, 4H), 3,57 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 8Hz, J = 5Hz, 1H), 7,83 (d/Abc, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 2Hz, 1H), 8,30-8,34 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2Hz, 1H), 10,70 (s, 1H), 14,00 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ m/z 413,0 (M+H).

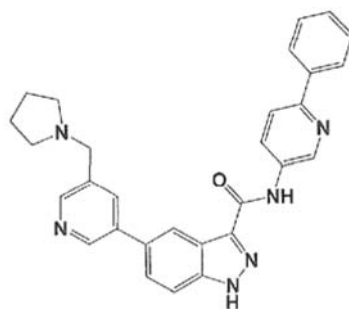
20



47

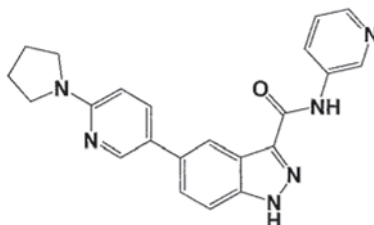
5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 47.

- 25 Sólido de color blanco (150 mg, 0,31 mmol, 71 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,34-1,42 (m, 2H), 1,46-1,53 (m, 4H), 2,37 (s a, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,81-7,87 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 14,06 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 481,0 (M+H).

**50**

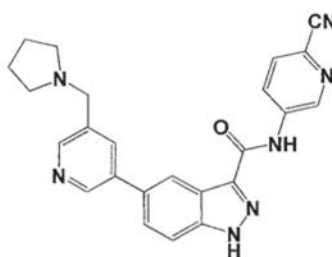
N-(6-fenilpiridin-3-il)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 50.

- 5 Sólido escamoso de color castaño (61,3 mg, 0,13 mmol, 74 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,71-1,72 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,81-7,86 (m, 2H), 8,00 (d, J = 9Hz, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 9 Hz, J = 3Hz, 1H), 8,49-8,50 (m, 1H), 8,51 (d, J = 2Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2Hz, 1H), 9,18 (d, J = 3 Hz, 1H), 10,81 (s, 1H), 14,03 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ m/z 475 (M+H).

**51**

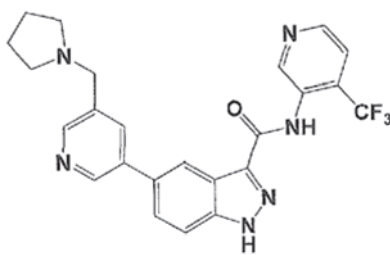
N-(piridin-3-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 51.

- 10
15 Sólido de color amarillo (32 mg, 0,08 mmol, 37,8 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,94-2,01 (m, 4H), 3,42-3,48 (m, 4H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8Hz, J = 5Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 9 Hz, J = 3Hz, 1H), 8,29-8,34 (m, 3H), 8,43 (d, J = 2Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2Hz, 1H), 10,63 (s, 1H), 13,87 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ m/z 385,0 (M+H).

**52**

20 N-(6-cianopiridin-3-il)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 52.

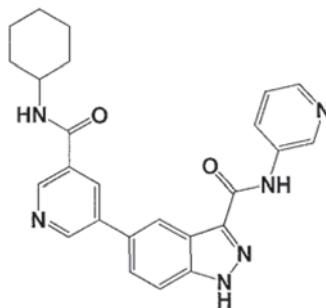
- 25 Sólido de color beis (52 mg, 0,12 mmol, 49,1 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,70-1,75 (m, 4H), 3,31-3,36 (m, 4H), 7,85 (dc, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), (d, J = 9 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 9 Hz, J = 3Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2Hz, 1H), 9,28 (d, J = 2Hz, 1H), 11,18 (s, 1H), 14,13 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ m/z 424,3 (M+H).



57

5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 57.

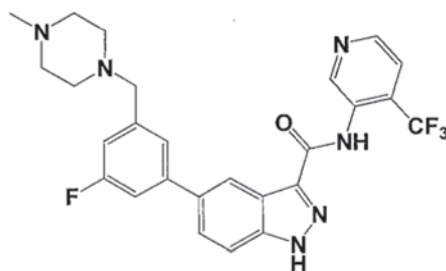
- 5 Sólido de color blanco (64 mg, 0,14 mmol, 35,2 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 1,67-1,74 (m, 4H), 2,44-2,52 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 7,81-7,88 (m, 3H), 8,00 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,75 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 8,81 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 14,01 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 467,3 ($\text{M}+\text{H}$).



59

5-(5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 59.

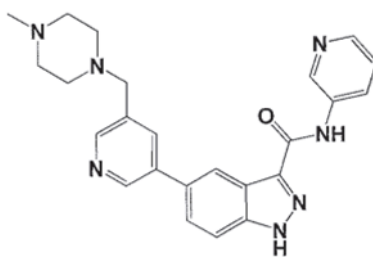
- 10 Sólido de color pardo claro (117 mg, 0,27 mmol, 49,7 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,21 (m, 1H), 1,28-1,39 (m, 4H), 1,63 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 1H), 7,41 (dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 7,84 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,91 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 8,30-8,36 (m, 2H), 8,48 (t, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,99 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 9,04 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 9,09 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,72 (s, 1H), 14,04 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 441,0 ($\text{M}+\text{H}$).



60

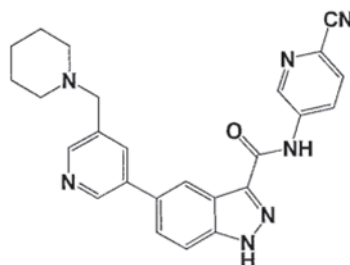
5-(3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 60.

- 20 Sólido de color blanco (43 mg, 0,08 mmol, 76,3 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3H), 2,22-2,50 (m, 8H), 3,56 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,42 (dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 1\text{Hz}$, 2H), 7,85 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 14,02 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$ m/z 513,3 ($\text{M}+\text{H}$).

**61**

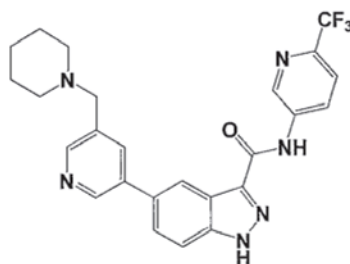
5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 61.

- 5 Sólido de color blanco (81,6 mg, 0,19 mmol, 55 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,33-2,42 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 8,00-8,01 (m, 1H), 8,31-8,33 (m, 2H), 8,47-8,48 (m, 1H), 8,49 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,82 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,08 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 10,74 (s, 1H), 14,00 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ m/z 427,8 (M+H).

**62**

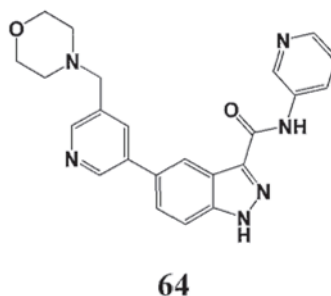
N-(6-cianopiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 62.

- 10 Sólido de color blanquecino (42 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 36,9 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,42 (m, 2H), 1,47-1,54 (m, 4H), 2,38 (s a, 4H), 3,57 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 1\text{ Hz}$, 2H), 8,00 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,05 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8,47 (d, $J = 1\text{ Hz}$, 1H), 8,50 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,58 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 8,82 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,28 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 11,18 (s, 1H), 14,12 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ m/z 438,1 (M+H).

**63**

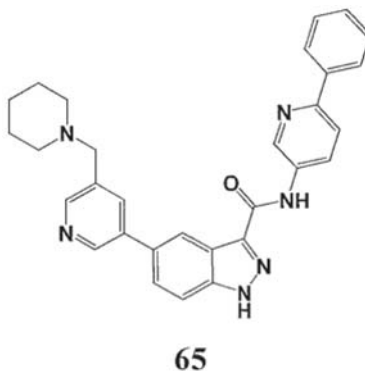
5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 63.

- 20 Sólido de color blanco (78 mg, 0,16 mmol, 49 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,35-1,44 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 4H), 2,40 (s a, 4H), 3,59 (s a, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,93 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 14,11 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 481,1 (M+H).



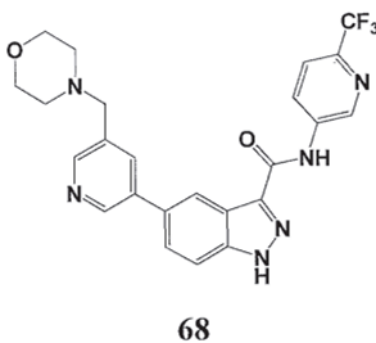
5-(5-(morfolinometil)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 64.

- 5 Sólido de color blanco (77 mg, 0,19 mmol, 66 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,41-2,43 (m, 4H), 3,58-3,60 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 8,02-8,03 (m, 1H), 8,31-8,33 (m, 2H), 8,47-8,48 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,83 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,08 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,70 (s, 1H), 14,00 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 415 ($\text{M}+\text{H}$).



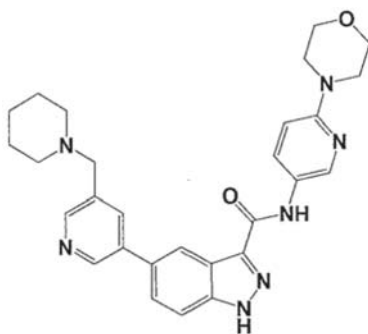
N-(6-fenilpiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 65.

- 10 Sólido de color blanco (61,5 mg, 0,13 mmol, 68 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,40 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 4H), 2,38-2,39 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,99-8,01 (m, 2H), 8,08-8,10 (m, 2H), 8,44 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 8,50-8,51 (m, 2H), 8,83 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,18 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 10,81 (s, 1H), 14,02 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$).



5-(5-(morfolinometil)piridin-3-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 68.

- 20 Sólido de color blanco (72 mg, 0,15 mmol, 30,5 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,43 (s a, 4H), 3,56-3,63 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,85 (Abc, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7,93 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 1\text{ Hz}$, 1H), 8,63 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 8,84 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,27 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 11,11 (s, 1H), 14,11 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 483,3 ($\text{M}+\text{H}$).

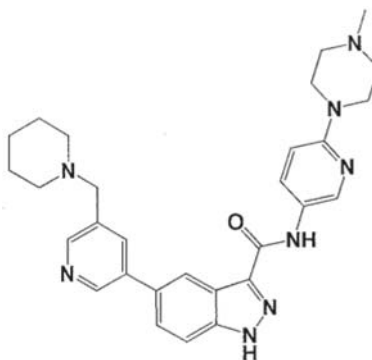


69

N-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 69.

- 5 Sólido de color amarillo claro (58 mg, 0,12 mmol, 36,4 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,37-1,44 (m, 2H), 1,51 (quint., $J = 5$ Hz, 4H), 2,33-2,40 (m, 4H), 3,40 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,71 (t, 5Hz, 4H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,97 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 10,35 (s, 1H), 13,90 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 498,0 (M+H).

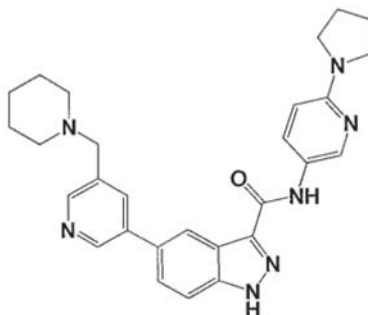
10



70

N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 70.

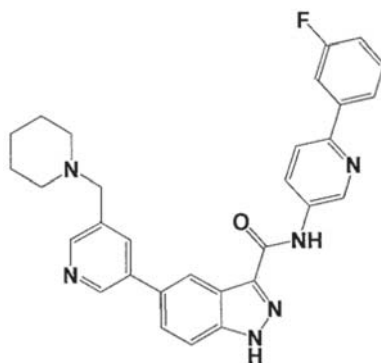
- 15 Sólido de color amarillo claro (37 mg, 0,07 mmol, 39,2 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,37-1,44 (m, 2H), 1,51 (quint., $J = 5$ Hz, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 8H), 3,44 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 6,86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,89 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}$ m/z 511,5 (M+H).



71

5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 71.

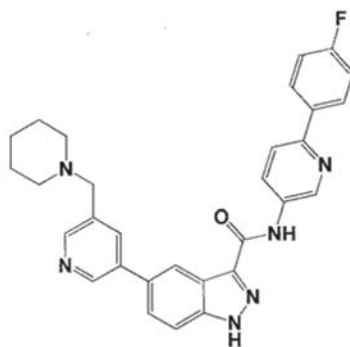
- 25 Sólido de color castaño (53,9 mg, 0,11 mmol, 53 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,38-1,39 (m, 2H), 1,51-1,52 (m, 4H), 1,93-1,96 (m, 4H), 2,36-2,38 (m, 4H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 6,46 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H), 7,96 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 7,98-7,99 (m, 1H), 8,46-8,47 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,80-8,81 (m, 1H), 10,23 (s, 1H), 13,87 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}$ m/z 482 (M+H).



72

N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 72.

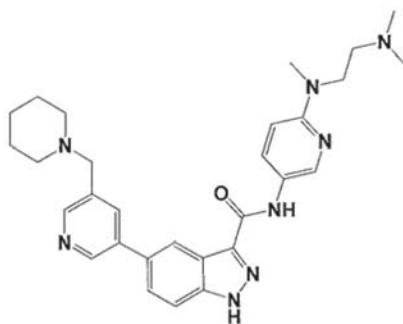
Sólido de color blanco (54,8 mg, 0,11 mmol, 64 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,40 (m, 2H), 1,50-1,54 (m, 4H), 2,38-2,39 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,00-8,01 (m, 1H), 8,06 (d, J = 9Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 9 Hz, J = 3Hz, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,82 (d, J = 2Hz, 1H), 9,20 (d, J = 2Hz, 1H), 10,86 (s, 1H), 14,03 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 507 (M+H).



73

N-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 73.

Sólido de color blanco (50,8 mg, 0,10 mmol, 55 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,40 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 4H), 2,36-2,39 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,12-8,15 (m, 2H), 8,43 (dd, J = 9 Hz, J = 3Hz, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,82 (d, J = 2Hz, 1H), 9,17 (d, J = 3 Hz, 1H), 10,81 (s, 1H), 14,02 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 507 (M+H).

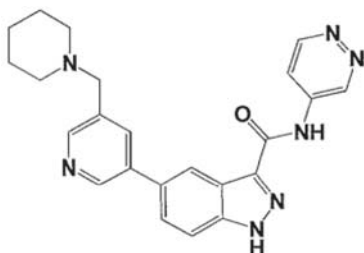


74

N-(6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 74.

Sólido de color amarillo claro (88,5 mg, 0,17 mmol, 61,7 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,38-1,42 (m, 2H), 1,51 (quint., J = 5 Hz, 4H), 2,18 (s, 6H), 2,34-2,40 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,61 (t, J = 7Hz, 2H), 6,61

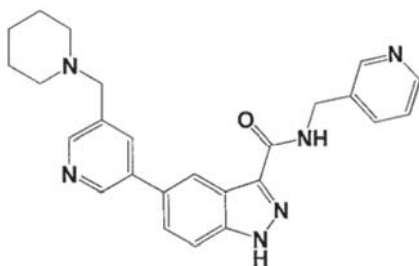
(d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,79 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,81 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,95 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 7,98 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,81 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,24 (s, 1H), 13,84 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}$ m/z 513,5 (M+H).



75

5-(5-(piperidin-1-ylmetil)piridin-3-il)-N-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 75.

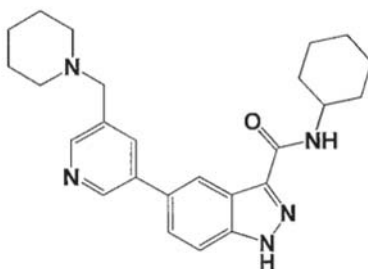
Sólido de color blanco (53 mg, 0,13 mmol, 33,7 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 1,36-1,43 (m, 2H), 1,47-1,54 (m, 4H), 2,33-2,42 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 7,85 (s, 2H), 8,00 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,25 (dd, $J = 6\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 8,47 (t, $J = 1\text{ Hz}$, 1H), 8,50 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,82 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,09 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H), 9,71 (dd, $J = 3\text{ Hz}$, $J = 1\text{ Hz}$, 1H), 11,16 (s, 1H), 14,16 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ m/z 414,1 (M+H).



76

5-(5-(piperidin-1-ylmetil)piridin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida 76.

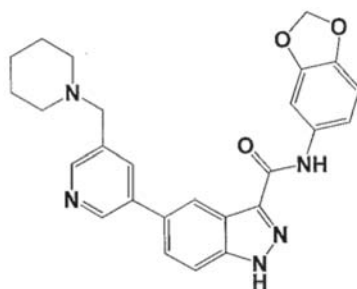
Sólido de color blanco (26,8 mg, 0,06 mmol, 27 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 1,38-1,39 (m, 2H), 1,49-1,51 (m, 4H), 2,36-2,37 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 7,35 (dd, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 7,74-7,80 (m, 3H), 7,95-7,96 (m, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,45-8,46 (m, 1H), 8,48-8,49 (m, 1H), 8,58-8,59 (m, 1H), 8,78 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,17 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1H), 13,77 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ m/z 427 (M+H).



77

N-ciclohexil-5-(5-(piperidin-1-ylmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 77.

Sólido de color blanco (50,4 mg, 0,12 mmol, 72,5 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 1,12-1,47 (m, 7H), 1,50-1,53 (m, 4H), 1,60-1,63 (m, 1H), 1,73-1,75 (m, 2H), 1,83-1,84 (m, 2H), 2,37-2,38 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,81-3,87 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,95-7,96 (m, 1H), 8,14 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,78 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 13,67 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$ m/z 418 (M+H).

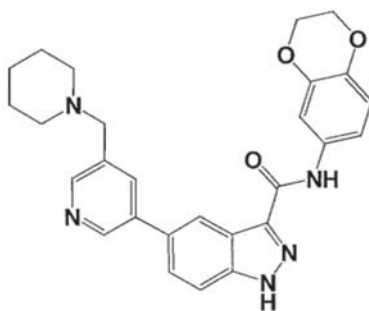


78

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 78.

- 5 Sólido de color blanco (48,6 mg, 0,11 mmol, 22,1 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,37-1,43 (m, 2H), 1,51 (quint., $J = 5$ Hz, 4H), 2,36-2,42 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 7,99 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 12$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,89 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ m/z 456,0 ($\text{M}+\text{H}$).

10

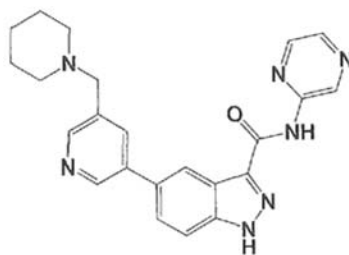


79

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 79.

- 15 Sólido de color blanco (98,4 mg, 0,21 mmol, 38,7 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,42 (m, 2H), 1,51 (quint., $J = 5$ Hz, 4H), 2,34-2,41 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 4,20-4,27 (m, 4H), 6,82 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 7,98 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 12$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 13,87 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ m/z 470,4 ($\text{M}+\text{H}$).

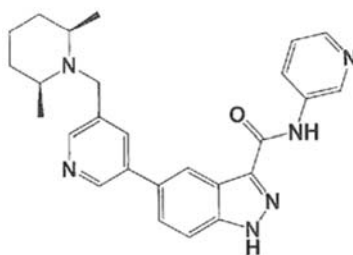
20



81

5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N-(pirazin-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida 81.

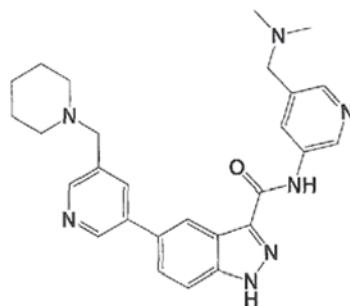
- 25 Sólido de color blanco (104 mg, 0,25 mmol, 41,7 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,35-1,42 (m, 2H), 1,51 (quint., $J = 5$ Hz, 4H), 2,33-2,42 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 7,83 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 14,11 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ m/z 413,9 ($\text{M}+\text{H}$).



84

5-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metilpiridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 84.

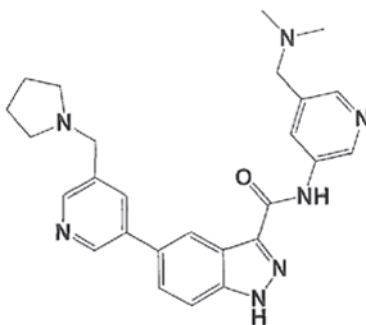
Sólido de color beis (76,5 mg, 0,17 mmol, 75,5 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,00 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 6H), 1,21-1,35 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 11\text{ Hz}$, 2H), 1,60-1,65 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 7\text{ Hz}$, 3Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 7,83 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 1\text{ Hz}$, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,29-8,35 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,73 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,08 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 10,70 (s, 1H), 14,00 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ m/z 441,3 (M+H).



86

N-(5-((dimetilamino)metilpiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 86.

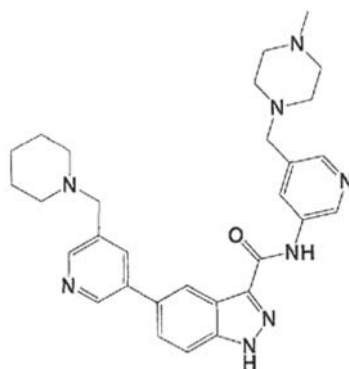
Sólido de color blanco (41,5 mg, 0,09 mmol, 72 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,40 (m, 2H), 1,49-1,54 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,36-2,39 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 7,81 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,85 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,00-8,01 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 8,49-8,50 (m, 2H), 8,83 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,91 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,69 (s, 1H), 14,01 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}$ m/z 470 (M+H).



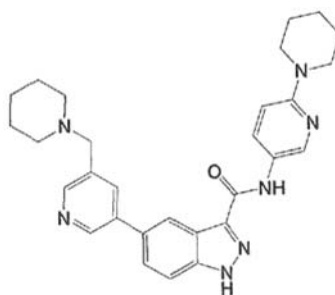
106

N-(5-((dimetilamino)metilpiridin-3-il)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 106.

Sólido de color blanco (39,4 mg, 0,09 mmol, 74 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,71-1,73 (m, 4H), 2,49-2,50 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 7,81 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,84 (ABc, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 8,48-8,49 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,83 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,91 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,68 (s, 1H), 13,98 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$ m/z 456 (M+H).

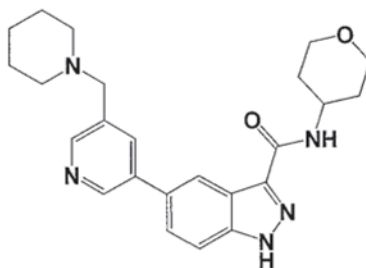
**124**

N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 124.

**126**

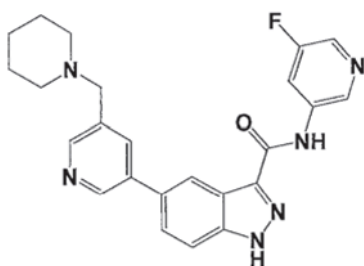
N-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 126.

Sólido de color gris (92,7 mg, 0,19 mmol, 29,0 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,48-1,64 (m, 12H), 2,32-2,43 (m, 4H), 3,48 (t, $J = 4,5\text{Hz}$, 4H), 3,56 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,80 (ABc, $J = 10\text{ Hz}$, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,47 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 8,55 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,81 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,27 (s, 1H), 13,86 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}$ m/z 496,5 (M+H).

**163**

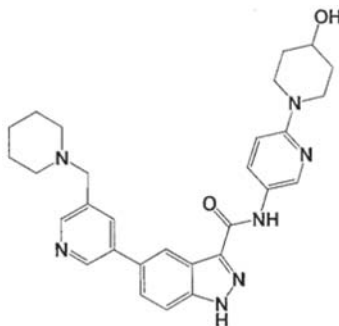
5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 163.

Sólido amorfo de color castaño (88 mg, 0,21 mmol, 88 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,40 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 4H), 1,69-1,76 (m, 4H), 2,37-2,38 (m, 4H), 3,39-3,42 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,88-3,90 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,95-7,96 (m, 1H), 8,37 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,79 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 13,72 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 420 (M+H).

**168**

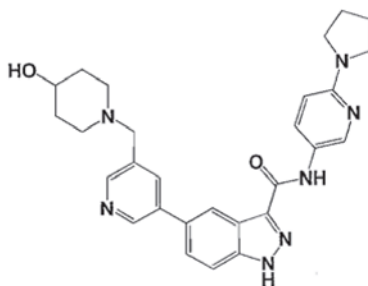
N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 168.

- 5 Sólido de color blanco (286 mg, 0,66 mmol, 56 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,39 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 4H), 2,38 (s a, 4H), 3,56 (s, 2H), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,31-8,34 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 14,07 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 431,4 (M+H).

**169**

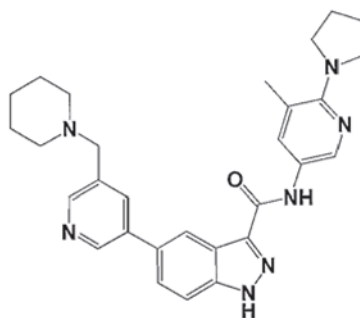
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 169.

- 15 Sólido de color blanquecino (33 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 53,8 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,32-1,43 (m, 4H), 1,45-1,57 (m, 4H), 1,74-1,83 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 4H), 3,04 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,80 (ABc, $J = 10$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 8,47 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 13,87 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 512,3 (M+H).

**170**

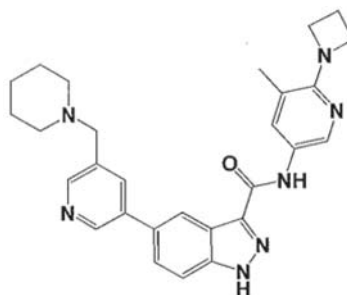
5-(5-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piridin-3-il)-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 170.

- 25 Sólido de color blanquecino (125,4 mg, 0,25 mmol, rendimiento del 73,2 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,93-1,96 (m, 4H), 2,09-2,12 (m, 2H), 2,70-2,72 (m, 2H), 3,37-3,39 (m, 4H), 3,46-3,47 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6,46 d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,95-7,98 (m, 2H), 8,44-8,48 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), 13,85 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 498 (M+H).

**172**

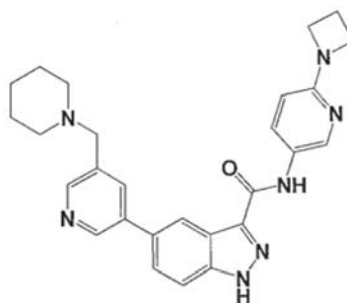
N-(5-metil-6-(pinolidin-1-il)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 172.

- 5 Sólido de color blanquecino (186 mg, 0,38 mmol, rendimiento del 72,2 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,34-1,43 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,33-2,42 (m, 4H), 3,43 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 4H), 3,56 (s, 2H), 7,81 (ABc, $J = 10\text{ Hz}$, 2H), 7,89 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,47 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 8,81 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,24 (s, 1H), 13,86 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}$ m/z 496,4 (M+H).

**173**

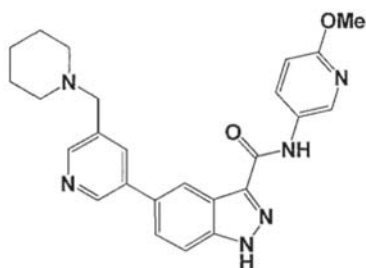
N-(6-(azetidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 173.

- 10 Sólido de color blanquecino (184 mg, 0,38 mmol, rendimiento del 62,6 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,35-1,43 (m, 2H), 1,47-1,54 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,22 (quint., $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2,34-2,42 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 4,00 (t, $J = 7\text{Hz}$, 4H), 7,81 (ABc, $J = 10\text{ Hz}$, 2H), 7,85 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,39 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,47 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 8,81 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,24 (s, 1H), 13,87 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}$ m/z 482,0 (M+H).

**174**

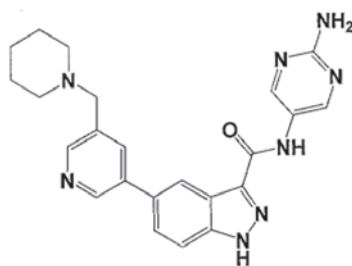
N-(6-(azetidin-1-il)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 174.

- 20 Sólido de color blanco (14,9 mg, 0,03 mmol, 11,0 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,43 (m, 2H), 1,47-1,54 (m, 4H), 2,32 (quint., $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2,35-2,42 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,92 (t, $J = 7\text{Hz}$, 4H), 6,39 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,98 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,42-8,53 (m, 3H), 8,78-8,84 (m, 1H), 10,27 (s, 1H), 13,87 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$ m/z 468,0 (M+H).

**175**

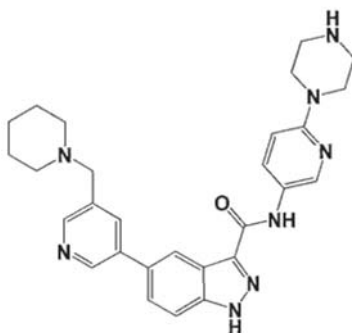
N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 175.

- 5 Sólido de color blanco (31,2 mg, 0,07 mmol, 25,8 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,43 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 4H), 2,33-2,42 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,84 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,81 (ABc, $J = 12\text{ Hz}$, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H), 8,47 (dd, $J = 10\text{ Hz}$, $J = 1\text{ Hz}$, 2H), 8,65 (d, $J = 2,6\text{ Hz}$, 1H), 8,81 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,50 (s, 1H), 13,91 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 443,4 (M+H).

**176**

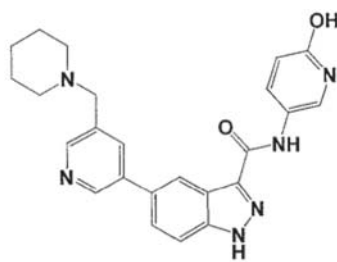
N-(2-aminopirimidin-5-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 176.

- 15 Sólido de color amarillo (412 mg, 0,96 mmol, 52,5 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,37-1,43 (m, 2H), 1,47-1,54 (m, 4H), 2,35-2,41 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 6,49 (s, 2H), 7,81 (ABc, $J = 10\text{ Hz}$, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,47 (dd, $J = 12\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,32 (s, 1H), 13,91 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ m/z 429,3 (M+H).

**177**

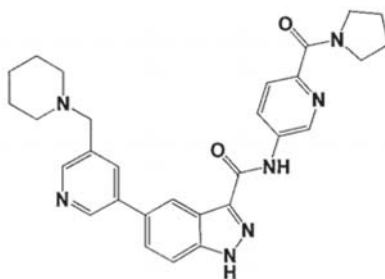
N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 177.

- 20 Sólido de color castaño (160 mg, 0,32 mmol, 28,5 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,37-1,43 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 4H), 2,34-2,41 (m, 4H), 2,79 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 4H), 3,36 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 4H), 3,56 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,81 (ABc, $J = 10\text{ Hz}$, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H), 8,47 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,57 (d, $J = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 8,81 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,29 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$ m/z 497,1 (M+H).

**178**

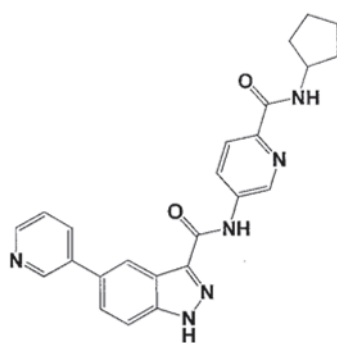
N-(6-hidroxipiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 178.

- 5 Sólido de color blanquecino (78,3 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 52,4 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,43 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 4H), 2,35-2,42 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 7,80 (ABc, $J = 11\text{Hz}$, 2H), 7,83 (dd, $J = 10\text{Hz}$, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,80 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,42 (s a, 1H), 13,87 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 429,1 (M+H).

**179**

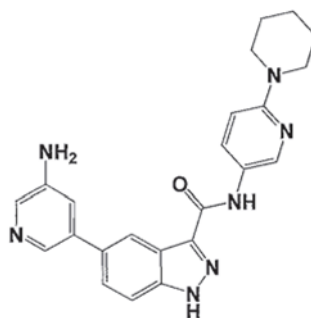
5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N-(6-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 179.

- 15 Sólido de color amarillo claro (61 mg, 0,12 mmol, 37,8 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,37-1,43 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 4H), 1,82-1,90 (m, 4H), 2,38 (s a, 4H), 3,17 (d, $J = 5\text{Hz}$, 2H), 3,51 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,70 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7,79 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,84 (ABc, $J = 11\text{Hz}$, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,46 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,48 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 2H), 8,82 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 9,10 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,91 (s, 1H), 14,05 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 510,6 (M+H).

**181**

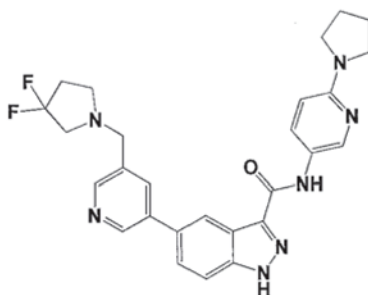
N-(6-(ciclopentilcarbamoil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 181.

- 25 Sólido de color amarillo claro (18 mg, 0,04 mmol, 16,6 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,50-1,64 (m, 4H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 4H), 4,24 (quint., $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,53 (dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 7,84 (ABc, 2H), 8,03 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 8,14 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,45 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,54 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,60 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 8,94 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 9,16 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,97 (s, 1H), 14,08 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 427,1 (M+H).

**182**

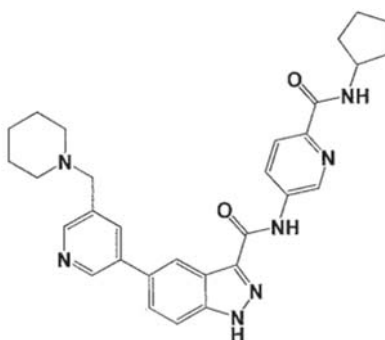
5-(5-aminopiridin-3-il)-N-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 182.

- 5 Sólido de color blanquecino (23,4 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 19,4 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,51-1,63 (m, 6H), 3,47 (t, $J = 5\text{Hz}$, 4H), 5,45 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 7,24 (t, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7,73 (dc, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 7,94 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,00 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,08 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 10,27 (s, 1H), 13,84 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ m/z 414,3 (M+H).

**183**

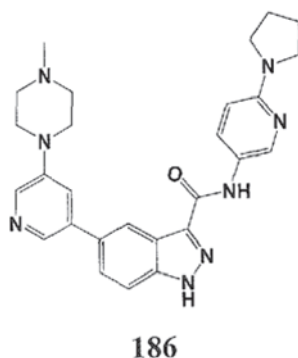
5-(5-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-3-il)-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 183.

- 15 Sólido de color blanquecino (307 mg, 0,61 mmol, rendimiento del 39,6 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,95 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 4H), 2,28 (tt, $J = 13,5\text{ Hz}$, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2,76 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2,94 (t, $J = 13,5\text{Hz}$, 2H), 3,38 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 4H), 3,77 (s, 2H), 6,46 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,81 (dc, $J = 8,5\text{ Hz}$, $J = 1,5\text{Hz}$, 2H), 7,97 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,23 (s, 1H), 13,87 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 504,0 (M+H).

**184**

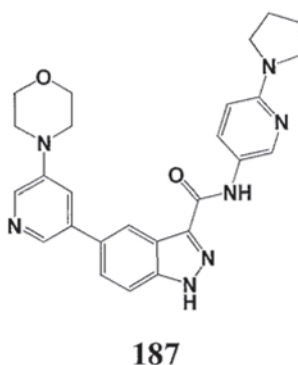
N-(6-(ciclopentilcarbamoil)piridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 184.

- 25 Sólido de color blanco (3,2 mg, 0,01 mmol, 18,5 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,43 (m, 2H), 1,43-1,64 (m, 8H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,38 (s a, 4H), 3,57 (s, 2H), 4,24 (quint., $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7,84 (ABc, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 8,44 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,48 (dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,55 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,82 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 9,16 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 10,98 (s, 1H), 14,06 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 524,5 (M+H).



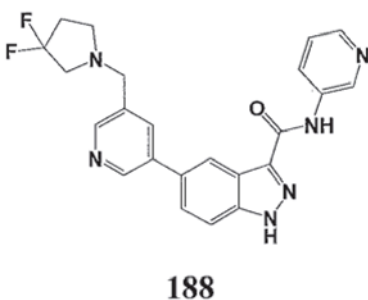
5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 186.

- 5 Sólido de color blanquecino (196 mg, 0,41 mmol, rendimiento del 47,8 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,89-1,98 (m, 4H), 2,27 (s a, 3H), 3,25-3,42 (m, 12H), 6,45 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,77 (c, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H), 7,96 (d, $J = 6,5\text{ Hz}$, 1H), 8,31 (d, $J = 5,5\text{ Hz}$, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 13,83 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}$ m/z 483,4 (M+H).



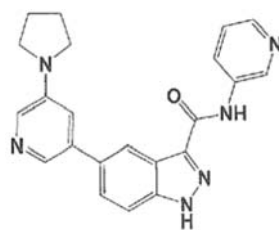
5-(5-morfolinopiridin-3-il)-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 187.

- 15 Sólido de color blanco (92 mg, 0,20 mmol, 43,5 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,94 (t, $J = 6,5\text{ Hz}$, 4H), 3,28 (t, $J = 4,5\text{ Hz}$, 4H), 3,38 (t, $J = 6,5\text{ Hz}$, 4H), 3,78 (t, $J = 4,5\text{ Hz}$, 4H), 6,45 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,77 (dc, $J = 8,5\text{ Hz}$, $J = 1,5\text{ Hz}$, 2H), 7,96 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 8,33 (dd, $J = 6,5\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 10,21 (s, 1H), 13,83 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 470,5 (M+H).



5-(5-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-3-il)-N-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 188.

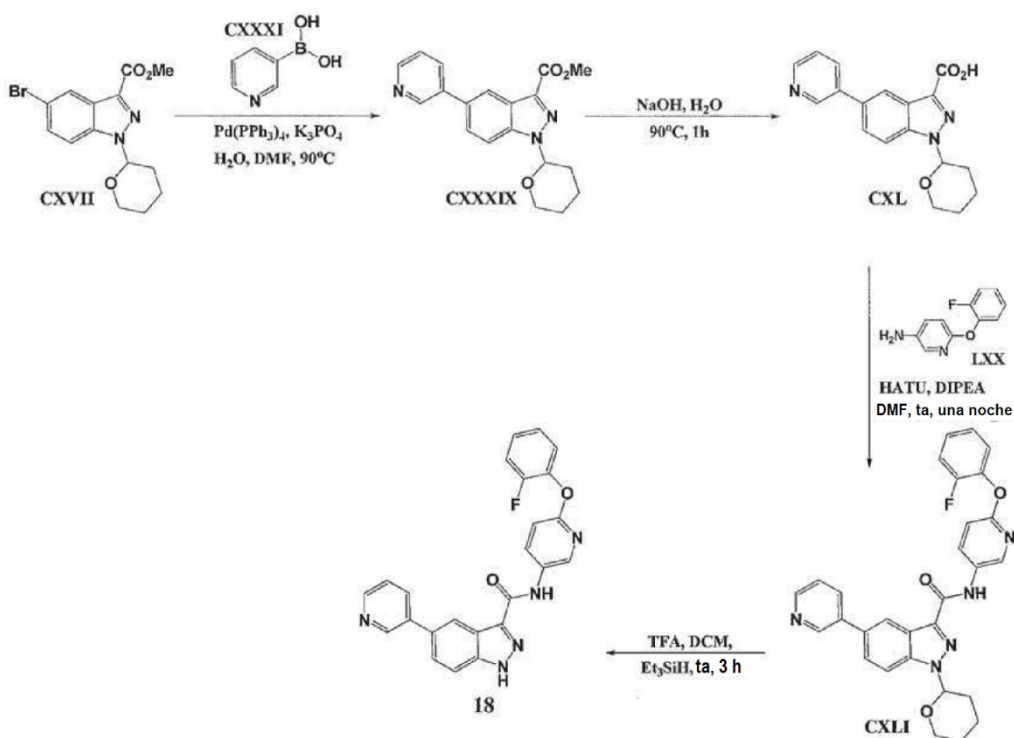
- 25 Sólido de color blanco (209 mg, 0,48 mmol, 56,6 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,23-2,32 (m, 2H), 2,76 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 2,94 (t, $J = 13,5\text{ Hz}$, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,40 (c, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,83 (dc, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,31-8,34 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,85 (d, $J = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 9,08 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 10,70 (s, 1H), 14,01 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ m/z 435,2 (M+H).



189

N-(piridin-3-il)-5-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 189.

- 5 Sólido de color blanco (30 mg, 0,08 mmol, 26,0 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,91-2,05 (m, 4H), 3,33-3,39 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 7,40 (c, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,96 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,30-8,34 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 9,07 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,68 (s, 1H), 13,97 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ m/z 385,2 (M+H).



Esquema 32

- 10 Etapa 1
- 15 A una solución de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (CXVII) (7,0 g, 20,6 mmol) en DMF (80 ml) y agua (16 ml) se le añadió K_3PO_4 (6,56 g, 30,9 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (CXXXI) (2,79 g, 22,7 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,19 g, 1,03 mmol). La solución se purgó con argón y se calentó a 90°C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (100 % de DCM $\rightarrow$ 1,5:98,5 MeOH:DCM) para dar 5-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (CXXXIX) en forma de un aceite de color naranja que solidificó a t_a (6,28 g, 18,6 mmol, 90 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ m/z 338,0 (M+H).

Etapa 2

- 25 La preparación del intermedio ácido 5-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (CXL) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 25, etapa 4. Sólido de color blanco (900 mg, 2,78 mmol, 15 % de rendimiento). ESIMS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ m/z 324,1 (M+H).

Etapa 3

La preparación del intermedio N-(6-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXLI) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 28, etapa 3. Sólido de color blanquecino (207 mg, 0,41 mmol, rendimiento del 66 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,60-1,69 (m, 2H), 1,76-1,87 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 3,84 (dt, $J = 11\text{Hz}$, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3,99 (t, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 6,07 (dd, $J = 10\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6,98 (dd, $J = 3\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,46 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7,61 (dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 7,91 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,05 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 8,25 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,37 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,64 (dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,66 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 9,00 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,59 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ m/z 509,2 (M+H).

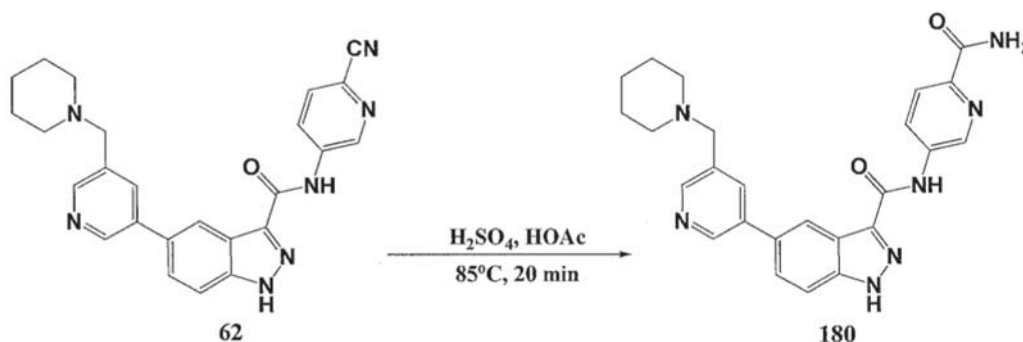
Etapa 4

La preparación de N-(6-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (18) se realizó siguiendo el procedimiento representado en el esquema 28, etapa 4. Sólido de color blanco (128 mg, 0,30 mmol, 54,7 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 7,16 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,23-7,39 (m, 4H), 7,52 (dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 8,13 (td, $J = 8\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,38 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 8,59 (dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$, 1H), 8,93 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,65 (s, 1H), 13,96 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ m/z 426,0 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6 anterior.

Ejemplo 7

La preparación de N-(6-carbamoylpiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (180) se representa a continuación en el esquema 33.



Esquema 33

Etapa 1

A una solución de N-(6-cianopiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (62) (200 mg, 0,45 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) calentada a 85 °C se le añadió cuidadosamente gota a gota ácido sulfúrico (2 ml). La reacción se calentó a 85 °C durante otros 20 minutos antes de verterla en hielo. La solución se basificó con NH_4OH 5 N frío. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío. El sólido seco se suspendió en DCM y se añadieron unas gotas de MeOH. Los sólidos insolubles se filtraron y se descartaron. El filtrado se concentró y se suspendió otra vez en DCM, se hirvió durante 15 minutos y se filtró. El sólido se secó al vacío para dar N-(6-carbamoylpiridin-3-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (180) en forma de un sólido de color blanco (192 mg, 0,42 mmol, 93,7 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,42 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 4H), 2,38 (s a, 4H), 3,56 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,80 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,54 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,80 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 9,15 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 10,83 (s a, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 456,4 (M+H).

Administración y composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden:

- (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de la indazol-3-carboxamida o su enantiómero, diastereoisómero o tautómero correspondiente o una sal farmacéuticamente aceptable; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o de forma secuencial) con otros agentes conocidos.

La administración de los compuestos desvelados en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede ser a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares incluyendo, pero sin limitación, por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intranasal, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía intrapulmonar, por vía vaginal, por vía rectal, por vía ótica, por vía neuro ótica, por vía intraocular, por vía subconjuntival, mediante inyección en la cámara ocular anterior, por vía intravítrea, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, intracísticamente, por vía intrapleural, mediante irrigación de heridas, por vía intrabucal, por vía intraabdominal, por vía intraarticular, por vía intra aural, por vía intrabronquial, por vía intracapsular, por vía intrameningea, mediante inhalación, por vía endotraqueal o mediante instilación endobronquial, mediante instilación directa en las cavidades pulmonares, por vía intraespinal, por vía intrasinovial, por vía intratorácica, mediante irrigación de la toracostomía, por vía epidural, por vía intratimpánica, por vía intracisternal, por vía intravascular, por vía intraventricular, por vía intraósea, mediante irrigación del hueso infectado o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. Las administraciones oral y parenteral son habituales en el tratamiento de las indicaciones.

Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluir sólidos, semisólidos, líquidos, soluciones, coloidales, liposomas, emulsiones, suspensiones, complejos, coacervados y aerosoles. Formas de dosificación, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, implantes, liberación controlada o similares. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, molienda, triturado, procesamiento de fluidos supercríticos, coacervación, coacervación compleja, encapsulación, emulsificación, complejación, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este propósito, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia. También pueden administrarse los compuestos en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, pastillas (comprimidos y/o cápsulas), parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), implantes y similares, para una administración prolongada y/o temporizada, pulsada a una velocidad predeterminada.

Los compuestos pueden administrarse solos o, más habitualmente, en combinación con un vehículo farmacéutico, excipiente o similar convencional. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier principio distinto del o de los compuestos de la invención. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de liberación de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tal como Tweens, poloxámeros u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno y lanolina. Las ciclodextrinas tales como α , β y γ -ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-b-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, también pueden usarse de forma ventajosa para mejorar el suministro de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto, tal como se describe en el presente documento, en el intervalo de 0,005 % a 100 %, completándose con un vehículo no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener del 0,001 % al 100 % de principio activo, en una realización, del 0,1 al 95 %, en otra realización, del 75 al 85 %, en una realización más, del 20 al 80 %, Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (Lippincott Williams y Wilkins. 2005).

En una realización preferida, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una pastilla o comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con el principio activo, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; un aglutinante tal como almidón, goma de acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma sólida de dosificación, se encapsula un polvo, marume, una solución o una suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, Poloxamer 124 o triglicéridos) en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que los dos principios activos están físicamente separados; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas de dosificación oral con recubrimiento entérico o de liberación retardada.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se define anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución, un coloide, un liposoma, una emulsión, complejos, un coacervante o una suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, codisolventes, agentes solubilizantes, agentes tamponadores del pH y

similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y similares).

- 5 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 0,25 mg/Kg a 50 mg/Kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 0,25 mg/Kg a 20 mg/Kg en seres humanos.
- 10 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 0,50 mg/Kg a 19 mg/Kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 0,75 mg/Kg a 18 mg/Kg en seres humanos.
- 15 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 1,0 mg/Kg a 17 mg/Kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 1,25 mg/Kg a 16 mg/Kg en seres humanos.
- 20 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 1,50 mg/Kg a 15 mg/Kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 1,75 mg/Kg a 14 mg/Kg en seres humanos.
- 25 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 2,0 mg/Kg a 13 mg/Kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 3,0 mg/Kg a 12 mg/Kg en seres humanos.
- 30 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 4,0 mg/Kg a 11 mg/Kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de fórmula (Ia) es de 5,0 mg/Kg a 10 mg/Kg en seres humanos.
- 35 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria para administración única de una dosis precisa.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración dos veces al día de una dosis precisa.
- 40 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración tres veces al día de una dosis precisa.

Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, tales como soluciones líquidas, un coloide, liposomas, complejos, un coacervante o suspensiones, tales como emulsiones o en formas sólidas adecuadas para reconstitución en líquido antes de la inyección. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. Sin embargo, se emplean porcentajes del principio activo del 0,01 % al 10 % en solución y podrían ser mayores si la composición es un sólido o una suspensión, que posteriormente podría diluirse hasta los
- 50 porcentajes anteriores.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1 al 10 % del agente activo en la solución.
- 55 En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1 al 5 % del agente activo en la solución.
- 60 En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1 al 4 % del agente activo en la solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,15 al 3 % del agente activo en la solución.
- 65 En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,2 al 2 % del agente activo en la solución.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 96 horas.

5 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 72 horas.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 48 horas.

10 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 24 horas.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 12 horas.

15 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 6 horas.

20 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m² a 300 mg/m².

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m² a 200 mg/m².

25 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m² a 100 mg/m².

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 10 mg/m² a 50 mg/m².

30 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 50 mg/m² a 200 mg/m².

35 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 75 mg/m² a 175 mg/m².

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 100 mg/m² a 150 mg/m².

40 En una realización preferida, las composiciones pueden administrarse al tracto respiratorio (incluyendo por vía nasal y pulmonar) por ejemplo, a través de un nebulizador, inhaladores de dosis medida, un atomizador, un rociador, un aerosol, un inhalador de polvo seco, un insuflador, instilación líquida u otro dispositivo o técnica adecuado.

45 En algunas realizaciones, los aerosoles destinados para administración a la mucosa nasal se proporcionan para inhalación a través de la nariz. Para administración óptima a las cavidades nasales, son útiles tamaños de partícula inhalada de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrómetros, prefiriéndose tamaños de partícula de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 micrómetros. Para administración nasal, es deseable un tamaño de partícula inhalada grande para maximizar el impacto en la mucosa nasal y para minimizar o prevenir la deposición en los pulmones de la formulación administrada. En algunas realizaciones, los aerosoles destinados para administración a los pulmones se proporcionan para inhalación a través de la nariz o la boca. Para una administración óptima al pulmón, son útiles tamaños de partícula aerodinámica inhalada de igual o menos de 10 µm, prefiriéndose un tamaño de partícula aerodinámica de aproximadamente 0,1 a 10 micrómetros. Las partículas inhaladas pueden definirse como gotas líquidas que contienen fármaco disuelto, gotas líquidas que contienen partículas de fármaco suspendidas (en casos en los que el fármaco es insoluble en el medio de suspensión), partículas secas de sustancia farmacológica pura, sustancia farmacológica incorporada con excipientes, liposomas, emulsiones, sistemas coloidales, coacervados, agregados de nanopartículas de fármaco o partículas secas de un diluyente que contiene nanopartículas de fármaco incorporadas.

60 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ia) desvelados en el presente documento destinados para administración respiratoria (ya sea sistémica o local) pueden administrarse en forma de formulaciones acuosas, en forma de soluciones o suspensiones no acuosas, en forma de suspensiones o soluciones en propelentes de hidrocarburos halogenados con o sin alcohol, en forma de un sistema coloidal, en forma de emulsiones, en forma de coacervados o en forma de polvos secos. Las formulaciones acuosas se pueden aerosolizar mediante nebulizadores líquidos que emplean atomización hidráulica o ultrasónica o mediante sistemas de microbomba modificados (tales como los inhaladores de niebla fina, los sistemas Aerodose® o AERx®). Los sistemas basados en propelentes pueden usar inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI). Los polvos secos pueden usar dispositivos de inhalación de

polvo seco (DPI), que son capaces de dispersar la sustancia farmacológica de forma eficaz. Se puede obtener un tamaño de partícula y una distribución deseados eligiendo un dispositivo apropiado.

En algunas realizaciones, las composiciones de fórmula (Ia) desveladas en el presente documento pueden administrarse en el oído mediante diversos métodos. Por ejemplo, puede usarse un catéter de ventana redonda (por ejemplo, patentes de Estados Unidos n.º 6.440.102 y 6.648.873).

Como alternativa, las formulaciones pueden incorporarse incorporadas en una mecha entre el oído externo y el oído medio (por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 6.120.484) o absorbidas en una esponja de colágeno u otro soporte sólido (por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 4.164.559).

Si se desea, las formulaciones de la invención pueden incorporarse en una formulación en gel (por ejemplo, patentes de Estados Unidos n.º 4.474.752 y 6.911.211).

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ia) desvelados en el presente documento destinados a administración en el oído pueden administrarse mediante una bomba implantada y un sistema de suministro a través de una aguja directamente al oído medio o el oído interno (cóclea) o a través de un canal de electrodo de estilete de implante coclear o, como alternativa, un canal de administración de fármaco preparado tal como, pero sin limitación, una aguja a través del hueso temporal en la cóclea.

Otras opciones incluyen administración mediante una bomba a través de una delgada película recubierta sobre un electrodo multicanal o electrodo con un canal de administración de fármaco incrustado en forma especial (trayectorias) labrado en la película delgada para este fin. En otras realizaciones, la gaciclidina sólida ácida o básica puede administrarse desde el depósito de un sistema de bombeo implantado de forma externa o interna.

Las formulaciones de la invención también pueden administrarse al oído mediante inyección intratimpánica dentro del oído medio, el oído interno o la cóclea (por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 6.377.849 y n.º de serie 11/337.815).

La inyección intratimpánica de los agentes terapéuticos es la técnica de inyectar un agente terapéutico detrás de la membrana timpánica dentro del oído medio y/o interno. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento se administran directamente sobre la membrana de la ventana redonda mediante inyección transtimpánica. En otra realización, las formulaciones del agente de modulación del canal iónico aceptables para el oído descritas en el presente documento se administran sobre la membrana de la ventana redonda mediante un acercamiento no transtimpánico al oído interno. En realizaciones adicionales, la formulación descrita en el presente documento se administra sobre la membrana de la ventana redonda mediante un acercamiento quirúrgico a la membrana de la ventana redonda que comprende modificación de la *crista fenestrae cochleae*.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ia) se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contienen bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (tal como pomadas de PEG) y similares. En las formas en supositorio de las composiciones, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

Los supositorios para administración rectal del fármaco (ya sea en forma de una solución, un coloide, una suspensión o un complejo) pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá o erosionará/disolverá en el recto y liberará el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

Cabe destacar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar dependiendo de la gravedad de la afección que se vaya a aliviar. Además debe entenderse que para cualquier paciente particular, las pautas posológicas específicas deben ajustarse con el paso del tiempo según las necesidades del individuo y del criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son solo ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Las composiciones sólidas pueden proporcionarse en diversos tipos distintos de formas de dosificación, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la velocidad de disolución deseada, consideraciones de costes y otros criterios. En una de las realizaciones, la composición sólida es una única unidad. Esto implica que una dosis unitaria del fármaco está comprendida en una forma o artículo sólido con forma física, individual. En otras palabras, la composición sólida es coherente, lo cual está en contraste con una forma de dosificación de unidad múltiple, en la que las unidades son incoherentes.

Los ejemplos de unidades individuales que pueden usarse como formas de dosificación para la composición sólida incluyen comprimidos, tales como pastillas comprimidas, unidades tipo película, unidades tipo lámina, obleas, unidades de matriz liofilizada y similares. En una realización preferida, la composición sólida es una forma liofilizada altamente porosa. Dichos liofilizados, en ocasiones denominados también obleas o comprimidos liofilizados, son particularmente útiles por su rápida disgregación, lo que también permite la rápida disolución del compuesto activo.

Por otro lado, para algunas aplicaciones la composición sólida puede formarse también como una forma de dosificación de unidad múltiple como se ha definido con anterioridad. Los ejemplos de unidades múltiples son polvos, gránulos, micropartículas, aglomerados, minicomprimidos, perlas, polvos liofilizados y similares. En una realización, la composición sólida es un polvo liofilizado. Dicho sistema liofilizado dispersado comprende una multitud de partículas en polvo y debido a un proceso de liofilización usado en la formación del polvo, cada partícula tiene una microestructura porosa, irregular, mediante la cual el polvo es capaz de absorber agua muy rápidamente, dando como resultado una disolución rápida. También se contemplan composiciones efervescentes para ayudar a la dispersión y la absorción rápidas del compuesto.

Otro tipo de sistema multiparticulado que también es capaz de mejorar la disolución rápida del fármaco es aquella de polvos, gránulos o aglomerados a partir de excipientes solubles en agua que están recubiertos con el fármaco, de modo que el fármaco se localiza en la superficie exterior de las partículas individuales. En este tipo de sistema, el excipiente de bajo peso molecular soluble en agua es útil para preparar los núcleos de dichas partículas recubiertas, que pueden recubrirse posteriormente con una composición de recubrimiento que comprende el fármaco y, preferentemente, uno o más excipientes adicionales, tales como un aglutinante, un formador de poros, un sacárido, un alcohol de azúcar, un polímero formador de película, un plastificante u otros excipientes usados en composiciones de recubrimiento farmacéuticas.

Además, en el presente documento se proporcionan kits. Normalmente, un kit incluye uno o más compuestos o composiciones como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de suministro, por ejemplo, para suministrar o administrar un compuesto como se proporciona anteriormente, e instrucciones para el uso del kit (por ejemplo, instrucciones para tratar a un paciente). En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que los contenidos deben administrarse a un paciente con cáncer. En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que los contenidos deben administrarse a un paciente con uno o más de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer de ovario, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, esclerodermia, infecciones micóticas y víricas, enfermedades óseas y del cartílago, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, osteoartritis, poliposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, cardiopatía coronaria precoz, tetra-amelia, regresión de los conductos de Muller y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia tipo A1-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzal, displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia autosómica recesiva, anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección a tratar; la selección de la dosis adecuada está dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

Usos

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se pueden usar como inhibidores y/o moduladores de uno o más componentes de la ruta de Wnt, que puede incluir una o más proteínas Wnt y, por lo tanto, se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos y enfermedades en las que está implicada una señalización anómala de Wnt, tal como el cáncer y otras enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, la proliferación celular y el ciclo celular. Por consiguiente, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar el cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular, para corregir un trastorno genético y/o para tratar una afección/trastorno/enfermedad neurológica debida a mutaciones o la regulación incorrecta de la ruta de Wnt y/o de uno o más componentes de la señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una diversidad de cánceres, la retinopatía diabética, la fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide, la esclerodermia, las infecciones micóticas y víricas, las enfermedades óseas y del cartílago, las afecciones/enfermedades neurológicas, tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de neuronas motoras, la esclerosis múltiple o el autismo, la enfermedad pulmonar, la osteoartritis, la poliposis coli, la densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), la vitreorretinopatía exudativa familiar, la angiogénesis retiniana, la cardiopatía coronaria precoz, la tetra-amelia, la regresión de los conductos de Muller y virilización, el síndrome de SERKAL, la diabetes tipo II, el síndrome de Fuhrmann, el síndrome focomelia tipo A1-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzal, la displasia odonto-ónico-dérmica, la obesidad, la malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, la agénesis dental, el tumor de Wilms, la

displasia esquelética, la hipoplasia dérmica focal, la anoniquia autosómica recesiva, la anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), el síndrome de X frágil, el síndrome de ICF, el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

En referencia al cáncer, se sabe que la ruta de Wnt está activada de forma constitutiva en una diversidad de cánceres que incluyen, por ejemplo, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y leucemias tales como LMC, LLC y LLA-T. La activación constitutiva se debe a la β -catenina constitutivamente activa, debido quizás a su estabilización por factores de interacción o inhibición de la ruta de degradación. Por consiguiente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar para tratar estos cánceres, en los que la ruta de Wnt está activada constitutivamente. En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar otros cánceres.

Más particularmente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar cánceres, que incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

1) Cánceres de mama, incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama ER⁺, cáncer de mama ER⁻, cáncer de mama her2⁻, cáncer de mama her2⁺, tumores del estroma tales como fibroadenomas, tumores filoides y sarcomas, y tumores epiteliales tales como papilomas de conductos grandes; carcinomas de la mama, incluyendo el carcinoma *in situ* (no invasivo), incluyendo el carcinoma ductal *in situ* (incluyendo la enfermedad de Paget) y el carcinoma lobular *in situ*, y el carcinoma invasivo (infiltrante), incluyendo, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloidal (mucinoso), carcinoma tubular y carciloma papilar invasivo; y neoplasias malignas diversas. Los ejemplos adicionales de cánceres de mama pueden incluir el luminal A, luminal B, basal A, basal B y el cáncer de mama triple negativo, que es negativo para receptor de estrógenos (ER⁻), negativo para receptores de progesterona y negativo para her2 (her2⁻). En algunas realizaciones, el cáncer de mama puede tener una puntuación Oncotype de alto riesgo.

2) Cánceres cardíacos, incluyendo, por ejemplo, sarcoma, por ejemplo, angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y liposarcoma; mixoma; rabdomioma; fibroma; lipoma y teratoma.

3) Cánceres de pulmón, incluyendo, por ejemplo, carcinoma broncogénico, por ejemplo, de células escamosas, microcítico indiferenciado, de células grandes indiferenciado y adenocarcinoma; carcinoma alveolar y bronquiolar; adenoma bronquial; sarcoma; linfoma; hamartoma condromatoso; y mesotelioma.

4) Cánceres gastrointestinales, incluyendo, por ejemplo, cánceres del esófago, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, liomiosarcoma y linfoma; cánceres del estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma y liomiosarcoma; cánceres del páncreas, por ejemplo, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides y vipoma; cánceres del intestino delgado, por ejemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, liomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma y fibroma; cánceres del intestino grueso, por ejemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma y liomioma.

5) Cánceres del tracto genitourinario, incluyendo, por ejemplo, cánceres del riñón, por ejemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma y leucemia; cánceres de la vejiga y la uretra, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición y adenocarcinoma; cánceres de la próstata, por ejemplo, adenocarcinoma y sarcoma; cáncer de testículos, por ejemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos y lipoma.

6) Cánceres de hígado, incluyendo, por ejemplo, hepatoma, por ejemplo, carcinoma hepatocelular; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; adenoma hepatocelular; y hemangioma.

7) Cánceres de hueso, incluyendo, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor cordoma maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

8) Cánceres del sistema nervioso, incluyendo, por ejemplo, cánceres del cráneo, por ejemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma y osteítis deformante; cánceres de las meninges, por ejemplo, meningioma, meningiosarcoma y gliomatosis; cánceres del cerebro, por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma y tumores congénitos; y cánceres de la médula espinal, por ejemplo, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma.

9) Cánceres ginecológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres del útero, por ejemplo, carcinoma de endometrio; cánceres del cuello uterino, por ejemplo, carcinoma de cuello de útero y displasia de cuello uterino pretumoral; cánceres de los ovarios, por ejemplo, carcinoma de ovario, incluyendo cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de células de la granulosa de los folículos ováricos, tumores de células de Sertoli Leydig, disgerminoma y teratoma maligno; cánceres de la vulva, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma y melanoma; cánceres de la vagina, por ejemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide y rabdomiosarcoma embrionario; y cánceres de las trompas de falopio, por ejemplo, carcinoma.

10) Cánceres hematológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres hemáticos, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades

mieloproliferativas, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenström.

11) Cánceres de piel o trastornos cutáneos, incluyendo, por ejemplo, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides y esclerodermia.

12) Cánceres de glándula suprarrenal, incluyendo, por ejemplo, neuroblastoma.

Los cánceres pueden ser tumores sólidos que pueden o no ser metastásicos. Los cánceres también pueden presentarse, como en la leucemia, como un tejido difuso. Por lo tanto, la expresión "célula tumoral", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de los trastornos identificados anteriormente.

Un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer puede combinarse con los métodos existentes para tratar cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, radioterapia o cirugía (por ejemplo, ooforectomía). En algunas realizaciones, un compuesto o composición se puede administrar antes, durante o después de otro agente o tratamiento contra el cáncer.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar como agentes antiangiogénesis y como agentes para modular y/o inhibir la actividad de proteína quinasas, por lo tanto, se pueden usar para tratamientos del cáncer y otras enfermedades asociadas con la proliferación celular mediada por proteína quinasas. Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer o para la prevención o reducción de la angiogénesis a través de la inhibición de las quinasas.

Además, e incluyendo el uso en el tratamiento del cáncer, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden actuar como agentes de control del ciclo celular para tratar trastornos proliferativos en un paciente. Los trastornos asociados con la proliferación excesiva incluyen, por ejemplo, cánceres, la esclerodermia, trastornos inmunitarios que implican la proliferación no deseada de leucocitos, y reestenosis y otros trastornos del músculo liso. Adicionalmente, tales compuestos pueden usarse para prevenir la desdiferenciación de tejido y/o células posmitóticas.

Las enfermedades o trastornos asociados con la proliferación celular no controlada o anormal incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- una diversidad de cánceres, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma, tumores hematopoyéticos del linaje linfóide, tumores hematopoyéticos del linaje mielóide, tumores de origen mesenquimatoso, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tumores incluyendo melanoma, seminoma y sarcoma de Kaposi.
- un proceso patológico que presenta una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, artritis, glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o cirugía vascular, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplantes, choque endotóxico e infecciones fúngicas. Trastornos fibróticos tales como fibrosis cutánea; esclerodermia; fibrosis sistémica progresiva; fibrosis del pulmón; fibrosis muscular; fibrosis del riñón; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; formación de cicatrices hipertróficas; fibrosis uterina; fibrosis renal; cirrosis del hígado, fibrosis hepática; adherencias, tales como las que se producen en el abdomen, la pelvis, la columna vertebral o los tendones; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis después de un infarto de miocardio; fibrosis pulmonar; fibrosis y cicatrización asociadas con enfermedad pulmonar difusa/intersticial; fibrosis del sistema nervioso central, tal como fibrosis después de un ictus; fibrosis asociada con trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple; fibrosis asociada con vitreorretinopatía proliferativa (VRP); reestenosis; endometriosis; enfermedad isquémica y fibrosis por radiación.
- afecciones asociadas con la apoptosis defectuosa, tales como cánceres (incluyendo, pero sin limitación, los tipos mencionados en el presente documento), infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitación, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus SINDbis y adenovirus, prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, glomerulonefritis autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmunitaria, trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, la enfermedad pulmonar, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con SIDA, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, ictus y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, hepatopatías inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hemáticas (incluyendo, pero sin limitación, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del aparato locomotor (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor oncológico.
- enfermedades genéticas debidas a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, tal como poliposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, cardiopatía coronaria precoz, tetra-amelia, regresión de los conductos de Muller y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinz, displasia odonto-onicodérmica, obesidad, malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia

dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, anomalía congénita del tubo neural, síndrome alfa talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

5 Adicionalmente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar afecciones, trastornos y/o enfermedades neurológicas provocadas por disfunción de la ruta de señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de afecciones/trastornos/enfermedades neurológicas que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen enfermedad de Alzheimer, afasia, apraxia, aracnoiditis, ataxia telangiectasia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del procesamiento auditivo, autismo, alcoholismo, parálisis de Bell, trastorno bipolar, lesión del plexo braquial, enfermedad de Canavan, síndrome del túnel carpiano, causalgia, síndrome de dolor central, mielínólisis central pontina, miopatía centronuclear, trastorno cefálico, aneurisma cerebral, arterioesclerosis cerebral, atrofia cerebral, gigantismo cerebral, parálisis cerebral, vasculitis cerebral, estenosis espinal cervical, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, malformación de Chiari, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), dolor crónico, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía por compresión, diplejía facial congénita, degeneración corticobasal, arteritis craneal, craneosinostosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastorno por traumatismo acumulado, síndrome de Cushing, enfermedad citomegálica por cuerpos de inclusión, síndrome de Dandy-Walker, enfermedad de Dawson, síndrome de De Morsier, parálisis de Dejerine-Klumpke, enfermedad de Dejerine-Sottas, síndrome de la fase del sueño retrasada, demencia, dermatomiositis, dispraxia del desarrollo, neuropatía diabética, esclerosis difusa, síndrome de Dravet, disautonomía, discalculia, disgrafia, dislexia, distonía, síndrome de la silla turca vacía, encefalitis, encefalocele, angiomas encefalotrigeminal, encopresis, epilepsia, parálisis de Erb, eritromelalgia, temblor hereditario, enfermedad de Fabry, síndrome de Fahr, parálisis espástica hereditaria, convulsiones febriles, síndrome de Fisher, ataxia de Friedreich, fibromialgia, síndrome de Foville, enfermedad de Gaucher, síndrome de Gerstmann, arteritis de células gigantes, enfermedad de inclusión de células gigantes, leucodistrofia de células globoides, heterotopia de sustancia gris, síndrome de Guillain-Barre, mielopatía asociada con HTLV-1, enfermedad de Hallervorden-Spatz, espasmo hemifacial, paraplejía espástica hereditaria, heredopatía atáctica polineuritiforme, herpes zóster oftálmico, herpes zóster, síndrome de Hirayama, holoprosencefalia, enfermedad de Huntington, hidraencefalia, hidrocéfalo, hipercortisolismo, hipoxia, encefalomiелitis inmunitaria, miositis por cuerpos de inclusión, incontinencia pigmenti, enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico infantil, enfermedad de Refsum infantil, espasmos infantiles, miopatía inflamatoria, quistes intracraneales, hipertensión intracraneal, síndrome de Joubert, síndrome de Karak, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsbourne, síndrome de Klippel Feil, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Kugelberg-Welander, kuru, enfermedad de Lafora, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome medular lateral (de Wallenberg), enfermedad de Leigh, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Lesch-Nyhan, leucodistrofia, demencia de cuerpos de Lewy, lisencefalia, síndrome de enclaustramiento, enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de discos lumbares, estenosis espinal lumbar, Enfermedad de Lyme, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa de tipo 3), macrencefalia, macropsia, megalencefalia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, enfermedad de Menieres, meningitis, enfermedad de Menkes, leucodistrofia etacromática, microcefalia, micropsia, síndrome de Miller Fisher, misofonía, miopatía mitocondrial, síndrome de Mobius, amiotrofia monomélica, la enfermedad de neuronas motoras, trastorno de habilidades motoras, enfermedad de Moyamoya, mucopolisacaridosis, demencia multiinfarto, neuropatía motora multifocal, esclerosis múltiple, atrofia de múltiples sistemas, distrofia muscular, encefalomiелitis miálgica, miastenia gravis, esclerosis difusa mielinoclástica, encefalopatía mioclónica de bebés, mioclonía, miopatía, miopatía miotubular, miotonía congénita, narcolepsia, neurofibromatosis, síndrome neuroléptico maligno, lupus eritematoso, neuromiotonía, lipofuscinosis ceroides neuronales, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de O'Sullivan-McLeod, neuralgia occipital, disrafismo espinal oculto, síndrome de Ohtahara, atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de opsoclono-mioclono, neuritis óptica, hipotensión ortostática, palinopsia, parestesia, enfermedad de Parkinson, paramiotonía congénita, enfermedades paraneoplásicas, crisis paroxística, síndrome de Parry-Romberg, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, parálisis periódica, neuropatía periférica, reflejo de estornudo por luz brillante, enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico, enfermedad de Pick, polimicrogiria (PMG), polimiositis, porencefalia, síndrome pospolio, neuralgia posherpética (NPH), hipotensión postural, el síndrome de Prader-Willi, esclerosis lateral primaria, enfermedad priónica, atrofia hemifacial progresiva, leucoencefalopatía multifocal progresiva, parálisis supranuclear progresiva, seudotumor cerebral, síndrome de Ramsay Hunt tipo I, síndrome de Ramsay Hunt tipo II, síndrome de Ramsay Hunt tipo III, encefalitis de Rasmussen, distrofia neurovascular refleja, enfermedad de Refsum, síndrome de las piernas inquietas, mielopatía asociada con retrovirus, síndrome de Rett, síndrome de Reye, jactatio capitis nocturna, síndrome de Romberg, baile de San Vito, enfermedad de Sandhoff, esquizofrenia, enfermedad de Schilder, esquizencefalia, disfunción de integración sensorial, displasia septo-óptica, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Sjögren, reflejo de estornudo del estómago, síndrome de Sotos, espasticidad, espina bífida, tumor da la médula espinal, atrofia muscular espinal, ataxia espinocerebelosa, síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de la persona rígida, ictus, síndrome de Sturge-Weber, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía arteriosclerótica subcortical, siderosis superficial, corea de Sydenham, síncope, sinestesia, siringomielia, síndrome del túnel tarsiano, discinesia tardía, disfrenia tardía, quistes de Tarlov, enfermedad de Tay-Sachs, arteritis temporal, tétanos, síndrome de la médula anclada, enfermedad de Thomsen, síndrome de la abertura torácica superior, tic doloroso, parálisis de Todd, síndrome de Tourette, encefalopatía tóxica, accidente isquémico transitorio, encefalopatía espongiiforme transmisible, mielitis transversa, temblor, neuralgia del trigémino, paraparesia espástica tropical, tripanosomiasis, esclerosis tuberosa, ubiosis, enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL),

encefalomielitis de Viliuisk (EV), síndrome de Wallenberg, enfermedad de Werdnig Hoffman, síndrome de west, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson y síndrome de Zellweger.

5 Los compuestos y composiciones también pueden ser útiles en la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo, la angiogénesis tumoral y la metástasis.

10 En alguna realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula la para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una proliferación celular anómala, en donde el compuesto de Fórmula (la), se administra en combinación (de forma simultánea o secuencial) con al menos otro agente.

10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (la) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es cáncer.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es retinopatía diabética.

20 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis reumatoide.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es esclerodermia.

25 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una infección micótica o vírica.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una afección, trastorno o enfermedad ósea y del cartílago.

30 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es osteoartritis.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad pulmonar.

35 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad genética provocada por mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, en donde la enfermedad genética se selecciona de: la poliposis coli, el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, la vitreorretinopatía exudativa familiar, la angiogénesis retiniana, la cardiopatía coronaria precoz, síndrome tetra-amelia, la regresión de los conductos de Muller y virilización, el síndrome de SERKAL, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome de Fuhrmann, el síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinz, la displasia odonto-ónico-dérmica, la obesidad, la malformación de manos y pies hendidos, el síndrome de duplicación caudal, la agénesis dental, el tumor de Wilms, la displasia esquelética, la hipoplasia dérmica focal, la anoniqia autosómica recesiva, la anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), el síndrome de X frágil, el síndrome de ICF, síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

45 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de: carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de páncreas, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.

50 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de: cáncer de pulmón - no microcítico, cáncer de pulmón - microcítico, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer de pene, tumores de la pituitaria, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel - células basales y escamosas, cáncer de piel - melanoma, cáncer de intestino delgado, cánceres de estómago, cáncer de testículo, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer laríngeo o hipofaríngeo, cáncer de riñón, sarcoma de Kaposi, enfermedad trofoblástica gestacional, tumor del estroma gastrointestinal, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cáncer ocular (melanoma y linfoma), tumor de Ewing, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, tumor de cerebro o de médula espinal, metástasis ósea, cáncer de hueso, cáncer de vejiga, cáncer de vías biliares, cáncer anal y cáncer corticosuprarrenal.

60 En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama.

65 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas.

- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide crónica (LMC).
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mielomonocítica crónica.
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (LLC).
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLC),
- En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma de Hodgkin.
- En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón - células no microcítico.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón - microcítico.
- En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple.
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer nasofaríngeo.
- En algunas realizaciones, el cáncer es neuroblastoma.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es osteosarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pene.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumores de la pituitaria.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata.
- En algunas realizaciones, el cáncer es retinoblastoma.
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es rhabdomyosarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de las glándulas salivales.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - células basales y escamosas.
- 45 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - melanoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de intestino delgado.
- 50 En algunas realizaciones, el cáncer es cánceres de estómago.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer testicular.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de timo.
- 55 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de tiroides.
- En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma de útero.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vagina.
- 60 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vulva.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Wilms.
- 65 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer laríngeo o hipofaríngeo.

- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de riñón.
- En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma de Kaposi.
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es enfermedad trofoblástica gestacional.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor del estroma gastrointestinal.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es tumor carcinoide gastrointestinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vesícula biliar.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer ocular (melanoma y linfoma).
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Ewing.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de esófago.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de endometrio.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cuello uterino.
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cerebro o tumor de la médula espinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es metástasis ósea.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de hueso.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vejiga.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vías biliares.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer anal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer corticosuprarrenal.
- 40 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una afección, trastorno o enfermedad neurológica, en donde el afección/trastorno/enfermedad neurológica se selecciona de: enfermedad de Alzheimer, demencias frontotemporales, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad priónica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofia de múltiples sistemas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión, autismo, miopatías degenerativas, neuropatía diabética, otras neuropatías metabólicas, neuropatías endocrinas, hipotensión ortostática, esclerosis múltiple y enfermedad de
- 45 Charcot-Marie-Tooth.
WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11 y WNT16.
- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) inhibe una actividad de quinasa.
- 50 En algunas realizaciones, el método trata una enfermedad o trastorno mediado por la ruta de Wnt en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) inhibe una o más proteínas Wnt.
- 55 En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por actividad cinasa en un paciente, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno comprende crecimiento tumoral, proliferación celular o angiogénesis.
- En algunas realizaciones, el método para inhibir la actividad de un receptor de proteína cinasa, el método comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz de un compuesto (o compuestos) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65

En algunas realizaciones, el método trata una enfermedad o un trastorno asociado con una proliferación celular aberrante en un paciente; el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, el método previene o reduce la angiogénesis en un paciente; el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En algunas realizaciones, el método previene o reduce la proliferación celular anormal en un paciente; el método comprende administrar al paciente un

Evaluación de la actividad biológica

- 15 La actividad biológica de los compuestos descritos en el presente documento puede analizarse usando cualquier ensayo adecuado conocido para los expertos en la materia, por ejemplo, los documentos WO 2001/053268 o WO 2005/009997. Por ejemplo, la actividad de un compuesto puede analizarse utilizando uno o más de los métodos de prueba que se describen a continuación.

- 20 En un ejemplo, las células tumorales pueden explorarse por el crecimiento independiente de Wnt. En tal método, las células tumorales de interés se ponen en contacto con un compuesto (es decir, un inhibidor) de interés, y la proliferación de las células, por ejemplo, se controla por captación de timidina tritiada. En algunas realizaciones, las células tumorales pueden aislarse de un paciente candidato que se ha explorado en cuanto a la presencia de un cáncer que está asociado con una mutación en la ruta de señalización de Wnt. Los cánceres candidatos incluyen, pero sin limitación, los enumerados anteriormente.

- 25 En otro ejemplo, se puede utilizar ensayos *in vitro* para la actividad biológica de Wnt, por ejemplo, la estabilización de la β -catenina y el estímulo del crecimiento de células madre. Los ensayos para la actividad biológica de Wnt incluyen la estabilización de β -catenina, que se puede medir, por ejemplo, mediante diluciones seriadas de una composición inhibidora candidata. Un ensayo ejemplar para la actividad biológica de Wnt pone en contacto una composición de Wnt, en presencia de un inhibidor candidato, con células, por ejemplo, células L de ratón. Las células se cultivan durante un período suficiente para estabilizar la β -catenina, habitualmente al menos aproximadamente 1 hora, y se lisan. El lisado celular se resuelve mediante SDS PAGE, después se transfiere a nitrocelulosa y se explora con anticuerpos específicos para β -catenina.

- 35 En un ejemplo adicional, la actividad de un compuesto candidato se puede medir en un bioensayo de ejes secundarios de *Xenopus* (Leyns, L. *et al.* Cell (1997), 88(6), 747-756).

Ejemplo 7

- 40 A continuación se describe otro ensayo de exploración para la actividad de Wnt. Se pueden generar líneas celulares indicadoras mediante la transducción de forma estable de líneas celulares cancerosas (por ejemplo, de cáncer de colon) con una construcción lentivírica que incluye un promotor sensible a wnt que dirige la expresión del gen de la luciferasa de luciérnaga.

- 45 Se pueden fabricar construcciones lentivíricas en las que el promotor SP5, un promotor que tiene ocho sitios de unión de TCF/IEF procedentes del promotor SP5, esté unido cadena arriba del gen de luciferasa de luciérnaga. Las construcciones lentivíricas también pueden incluir un gen de resistencia a higromicina como un marcador de selección. La construcción con el promotor SP5 se puede usar para transducir células SW480, una línea celular de cáncer de colon que tiene un gen de APC mutado que genera una proteína APC truncada, lo que conduce a una acumulación desregulada de β -catenina. Se puede generar una línea celular de control usando otra construcción lentivírica que contiene el gen de la luciferasa bajo el control del promotor del SV40, que no precisa β -catenina para la activación.

- 55 Las células SW480 cultivadas que portan una construcción informadora pueden distribuirse a aproximadamente 10.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos o 384 pocillos. Se pueden añadir a los pocillos compuestos de una biblioteca de compuestos de molécula pequeña, en diluciones semilogarítmicas usando una concentración máxima de diez micromolar. Una serie de pocillos de control para cada tipo de célula recibe solo tampón y disolvente con compuesto. Veinticuatro a cuarenta horas después de la adición del compuesto, se puede analizar la actividad indicadora para la luciferasa, por ejemplo, mediante la adición del reactivo de luminiscencia BrightGlo (Promega) y el lector de placas Victor3 (Perkin Elmer). Las lecturas se pueden normalizar con respecto a las células tratadas solo con DMSO y las actividades normalizadas se pueden usar después en los cálculos de CI_{50} . La Tabla 2 muestra la actividad de los análogos de indazol-3-carboxamida seleccionados.

Tabla 2.

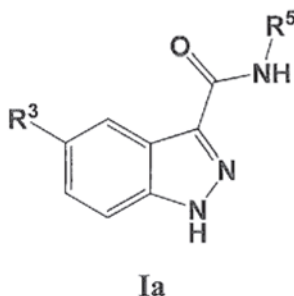
Compuesto	Inhibición de Wnt	Compuesto	Inhibición de Wnt
43	63 nM	44	158 nM

45	110 nM	46	15 nM
47	71 nM	48	10.000 nM
49	57 nM	50	71 nM
51	26 nM	52	57 nM
57	10.000 nM	58	71 nM
61	239 nM	62	16 nM
63	100 nM	64	6 nM
65	101 nM	68	48 nM
69	50 nM	70	41 nM
71	25 nM	72	215 nM
73	322 nM	74	65 nM
75	40 nM	76	850 nM
77	2.650 nM	78	239 nM
81	77-142 nM	82	143-188 nM
86	66 nM	84	822-898 nM
106	33 nM	124	67 nM
126	22 nM		
163	15.400 nM	168	66 nM
169	49 nM	170	43 nM
172	60 nM	173	36 nM
174	48 nM	175	25 nM
176	30 nM	177	183 nM
178	297 nM	179	30 nM
180	13 nM		
		183	49 nM
184	40 nM		
186	460 nM	187	215 nM
188	9 nM	189	85 nM
190	1.200 nM		

La expresión "que comprende" tal como se usa en el presente documento es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado porque" y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas adicionales, elementos o etapas de métodos adicionales que no se hayan mencionado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

R³ es 3-piridilR⁶;

R⁵ es -heteroarilR⁷;

cada R⁶ es 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -(alquil C₁-₂)heterocicliR⁸ y -heterocicliR⁸;

cada R⁷ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-₃ sin sustituir, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃, -CN, -OR¹⁰, -(alquil C₁-₂)heterocicliR⁹, -heterocicliR⁹, -arilR⁹, -C(=O)R¹¹, -N(R¹⁰)C(=O)R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -(alquil C₁-₂)N(R¹⁰)₂ y -N(R¹⁰)SO₂R¹¹;

cada R⁸ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-₃, haluro, amino, OCF₃, -CF₃, -CN y -OR¹²;

cada R⁹ es de 1 a 2 sustituyentes seleccionado cada uno entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-₃, haluro, amino, -OCF₃, -CF₃, -CN y -OR¹²;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-₃, -(alquil C₁-₃)N(R¹⁴)₂ y -arilR⁸;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-₃, -N(R¹⁴)₂, -carbocicliR⁸ y -heterocicliR⁸;

cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-₃; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-₃ y carbocicilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁶ es -(alquil C₁-₂)heterocicliR⁸.

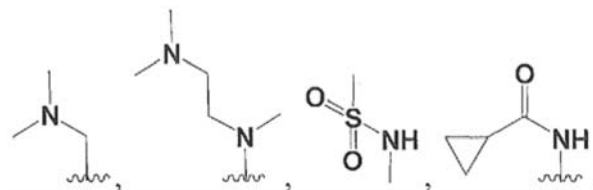
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁶ es -heterocicliR⁸.

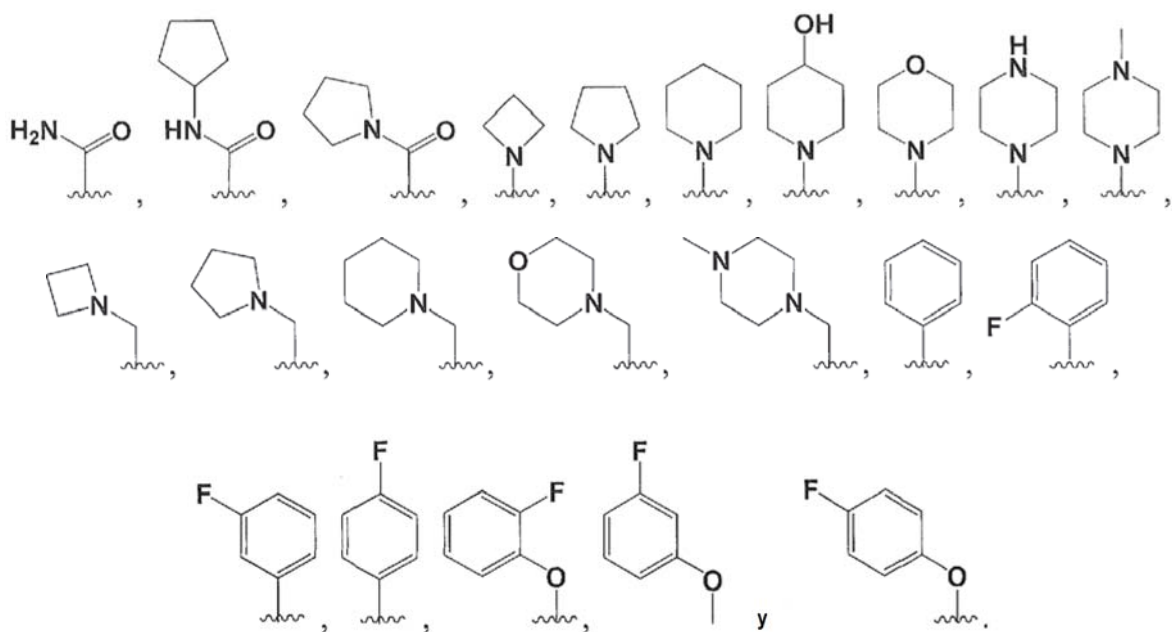
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el heterociclilo R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en azetidiniR⁸, pirrolidiniR⁸, piperidiniR⁸, piperaziniR⁸ y morfoliniR⁸, donde el heterociclilo R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en azetidiniR⁹, pirrolidiniR⁹, piperidiniR⁹, piperaziniR⁹ y morfoliniR⁹.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R⁶ es -CH₂piperidiniR⁸.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R⁶ es -CH₂pirrolidiniR⁸.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁷ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

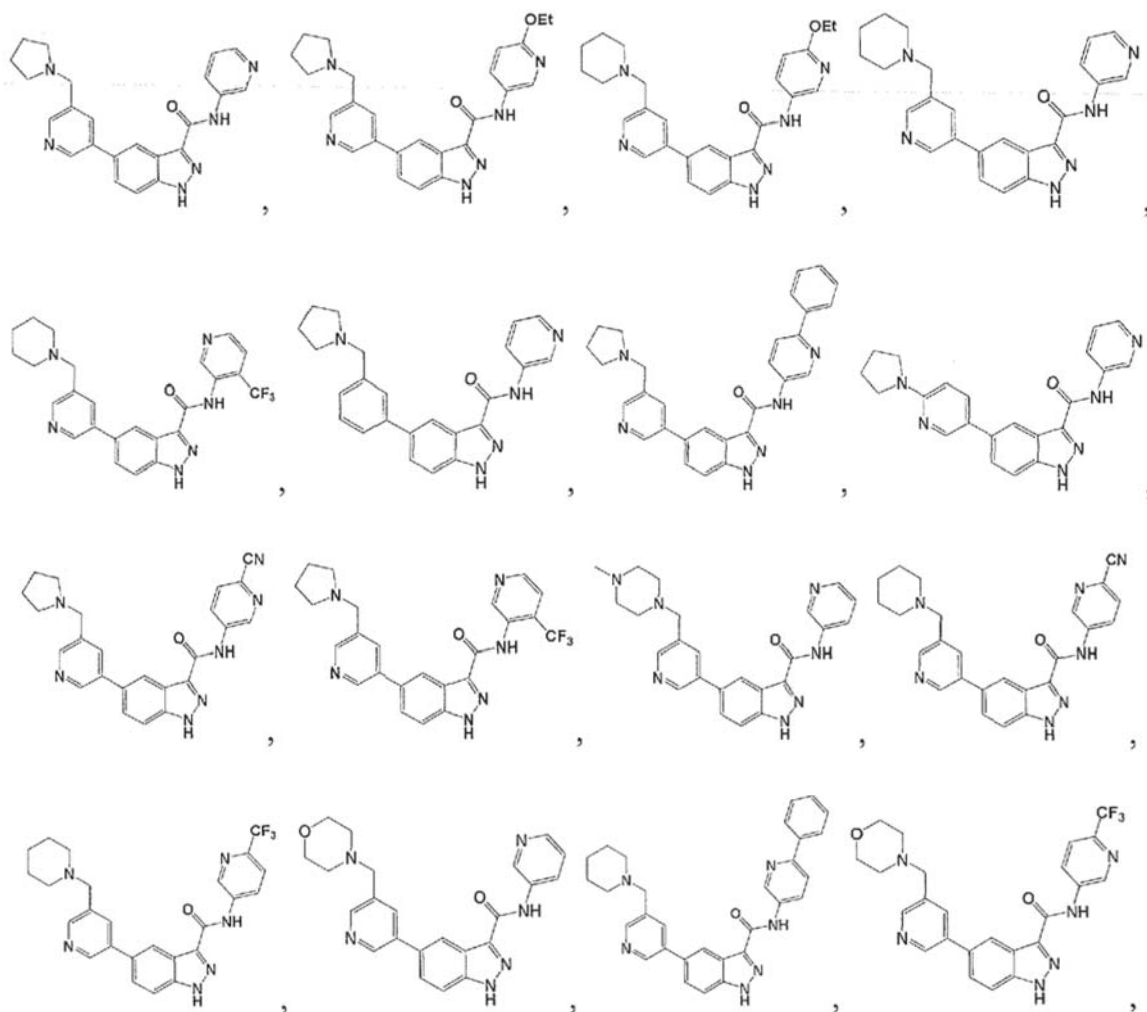


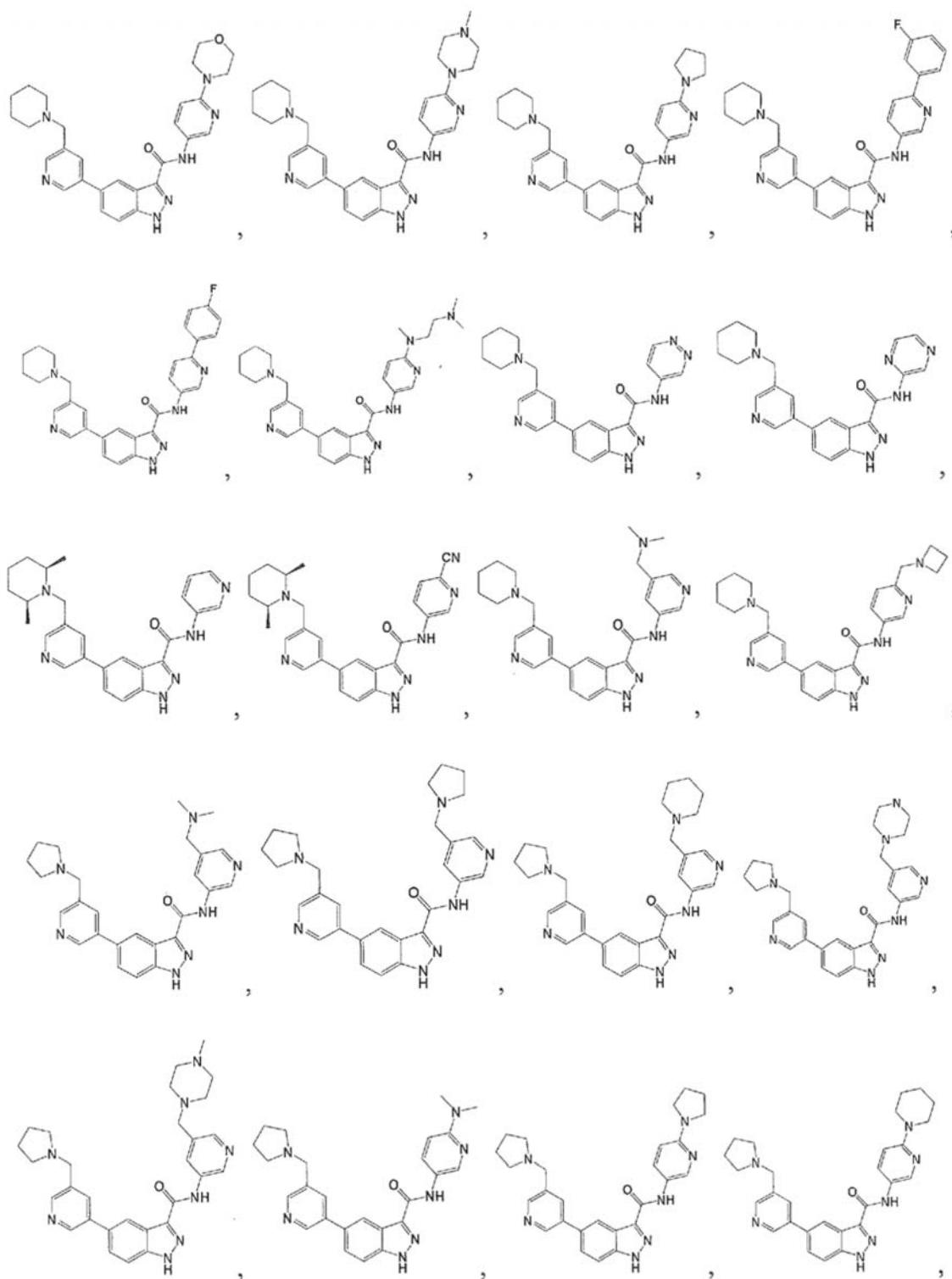


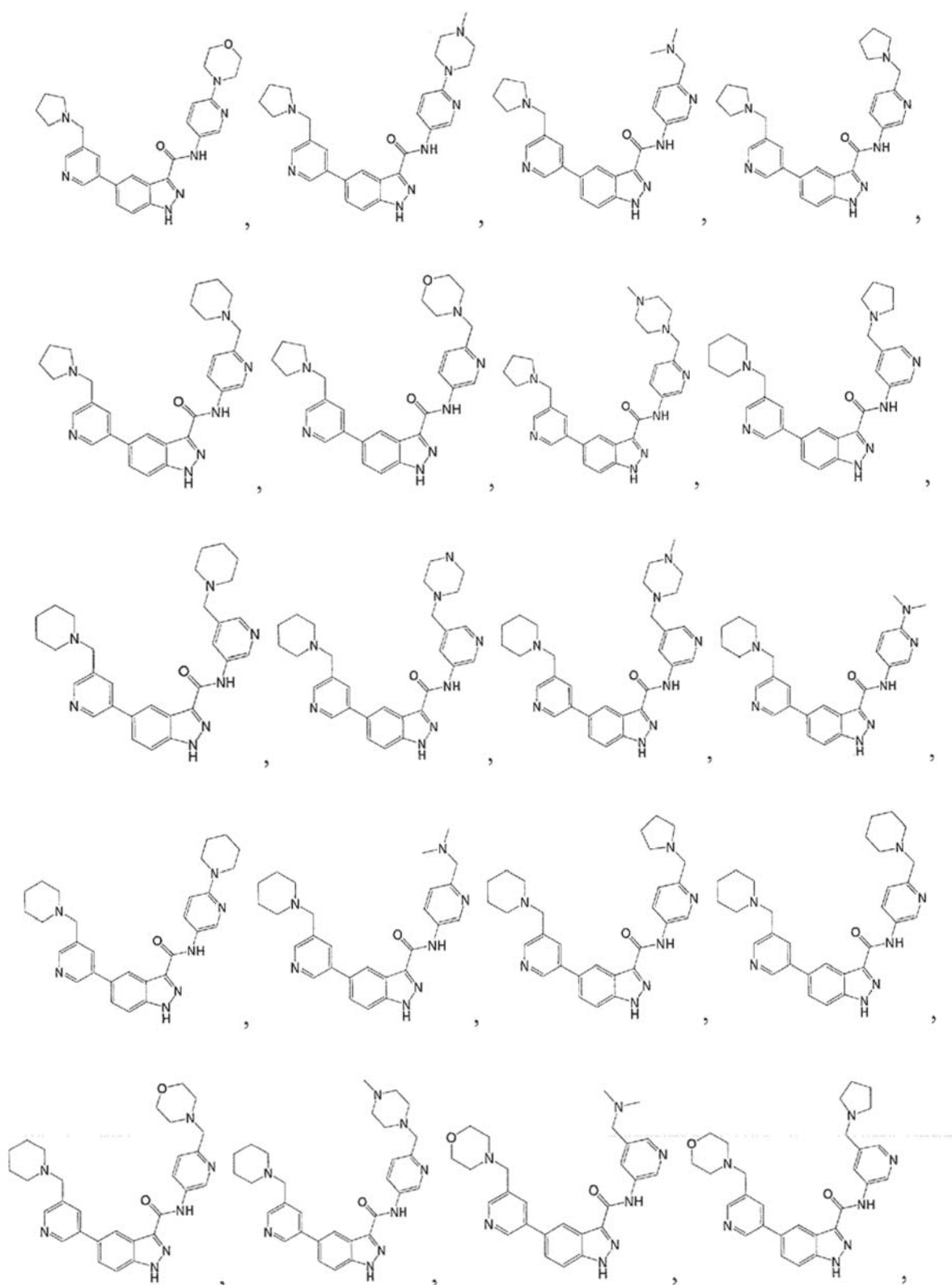
5

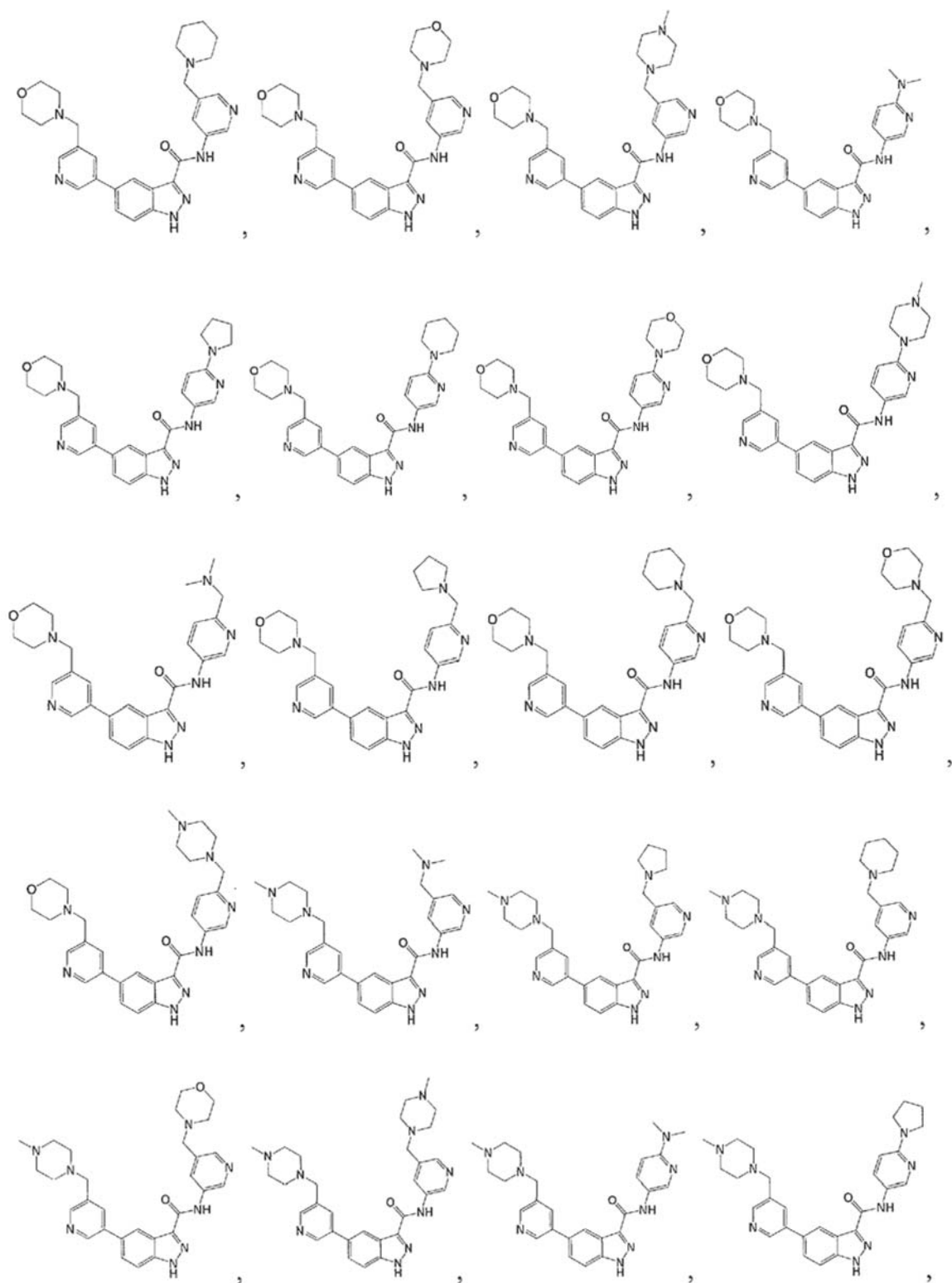
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^7 es un sustituyente y el sustituyente es -OR¹⁰, en donde R¹⁰ es alquilo C₁₋₃.

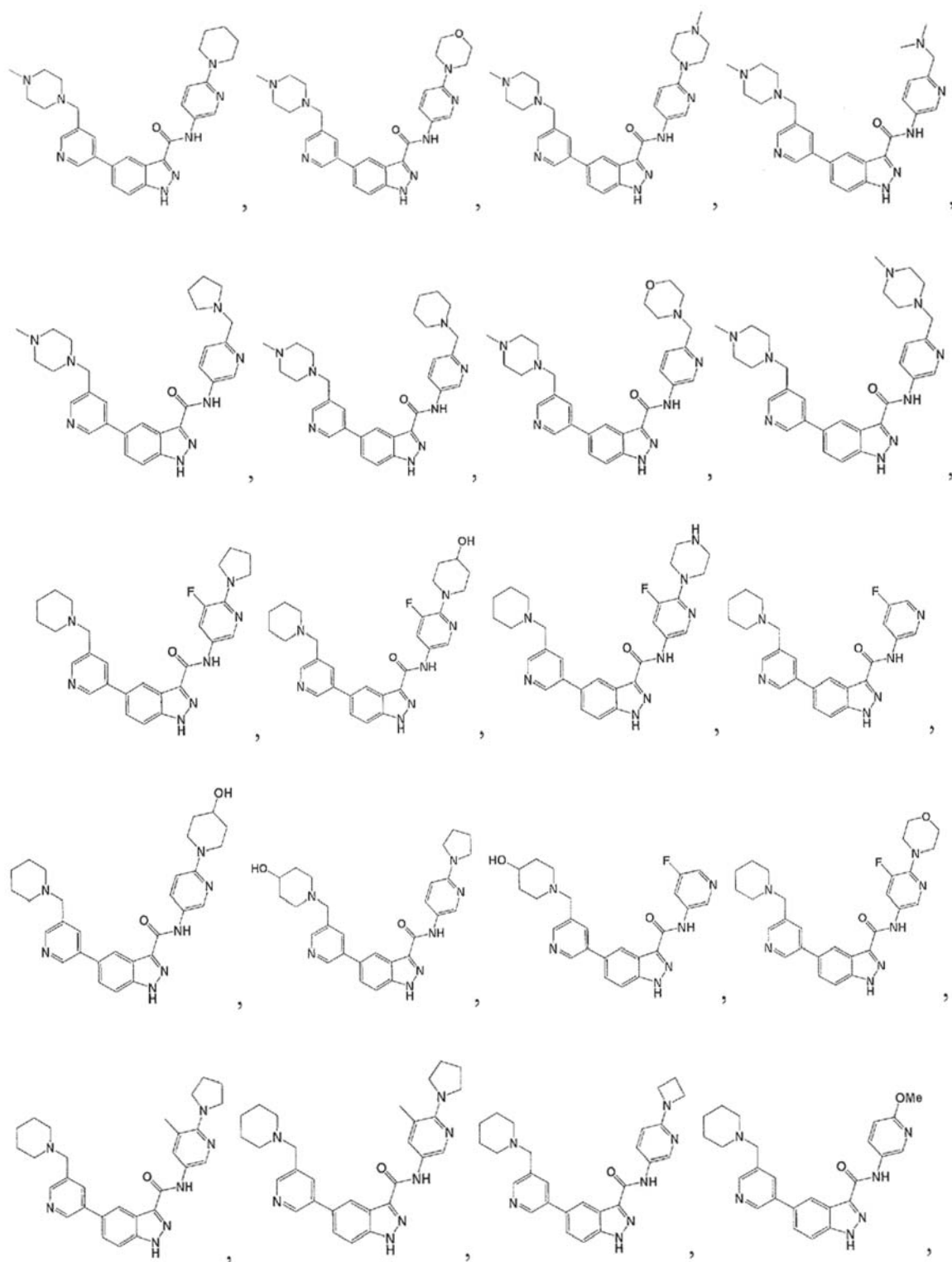
10 9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

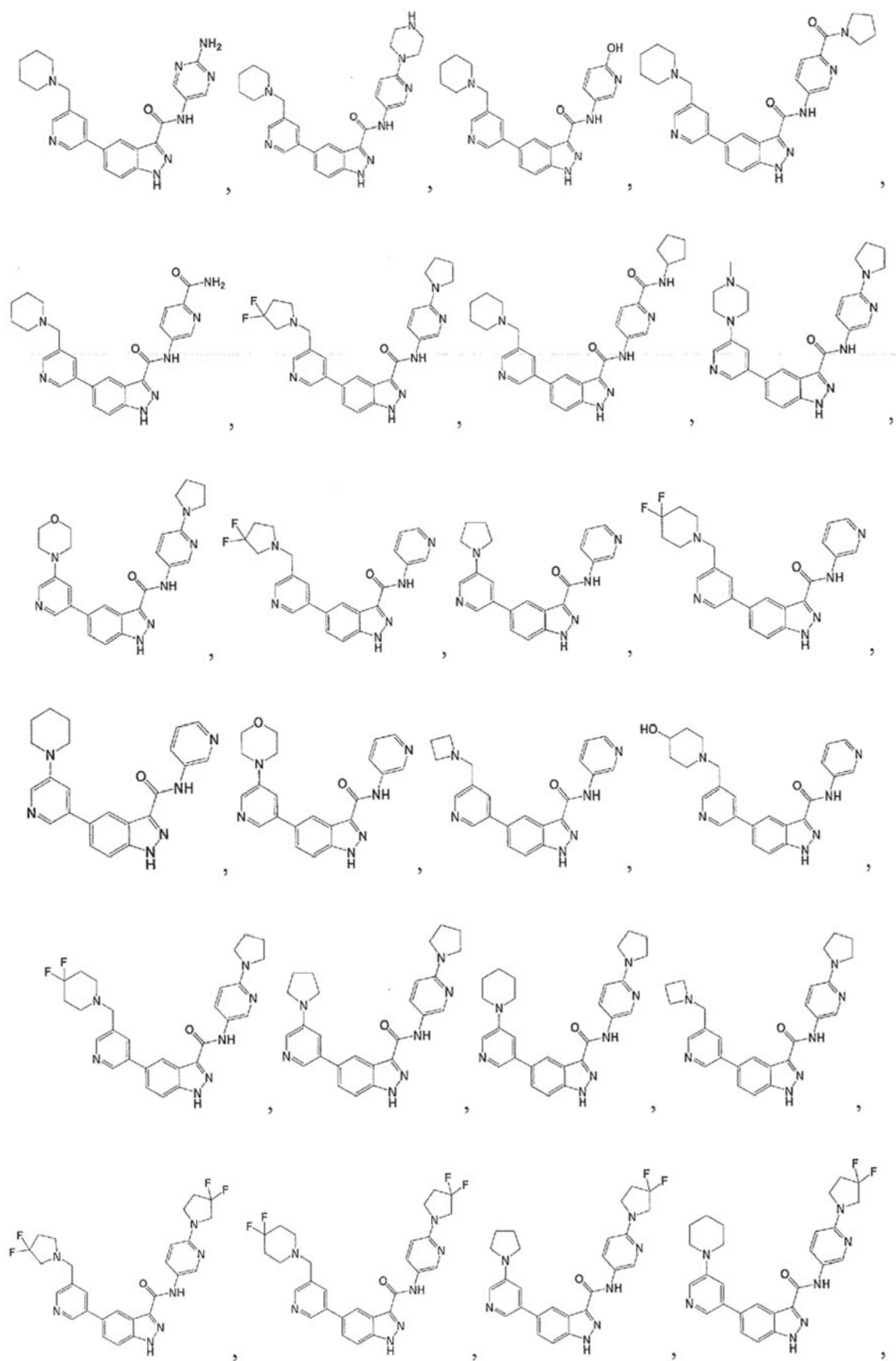


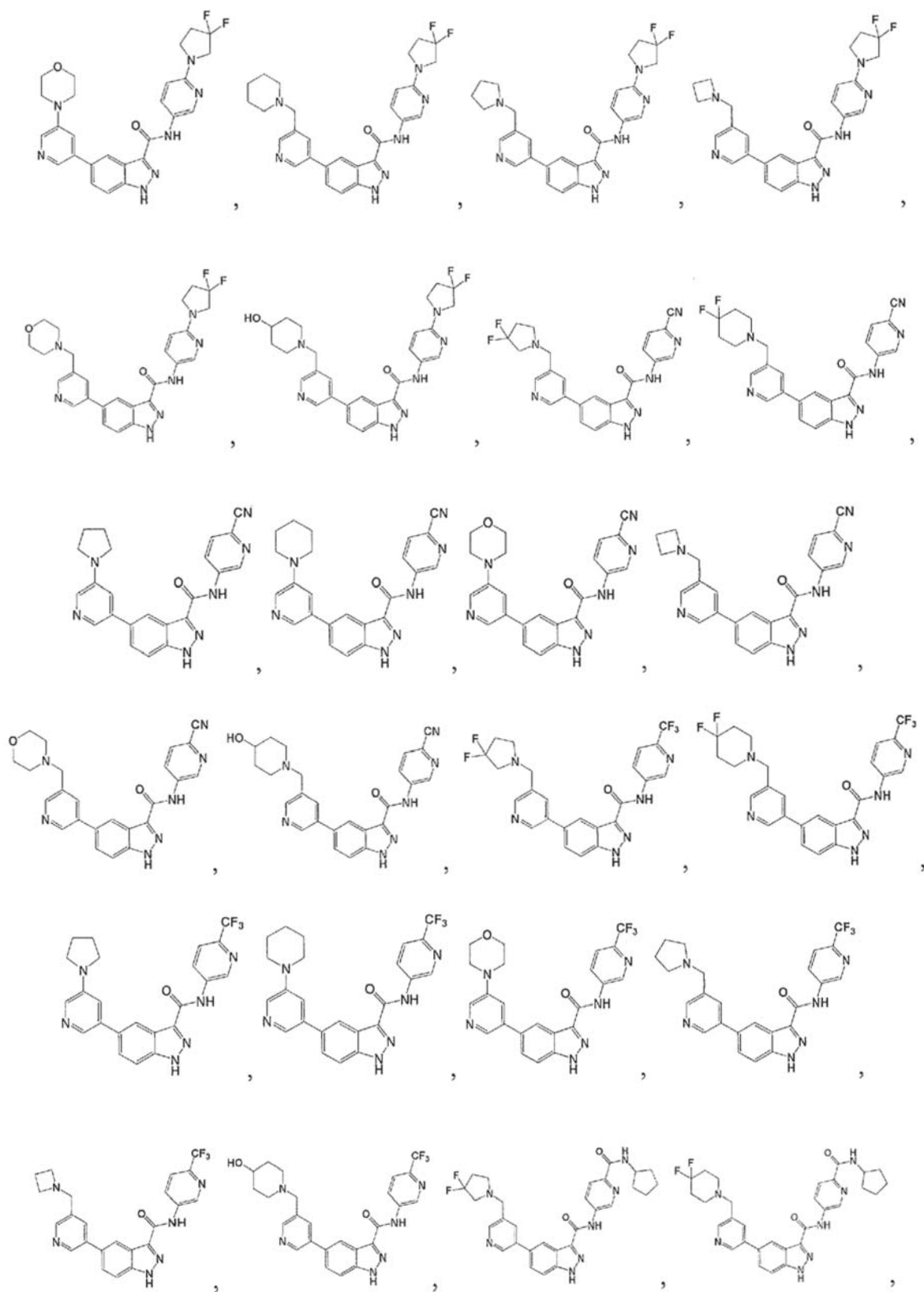


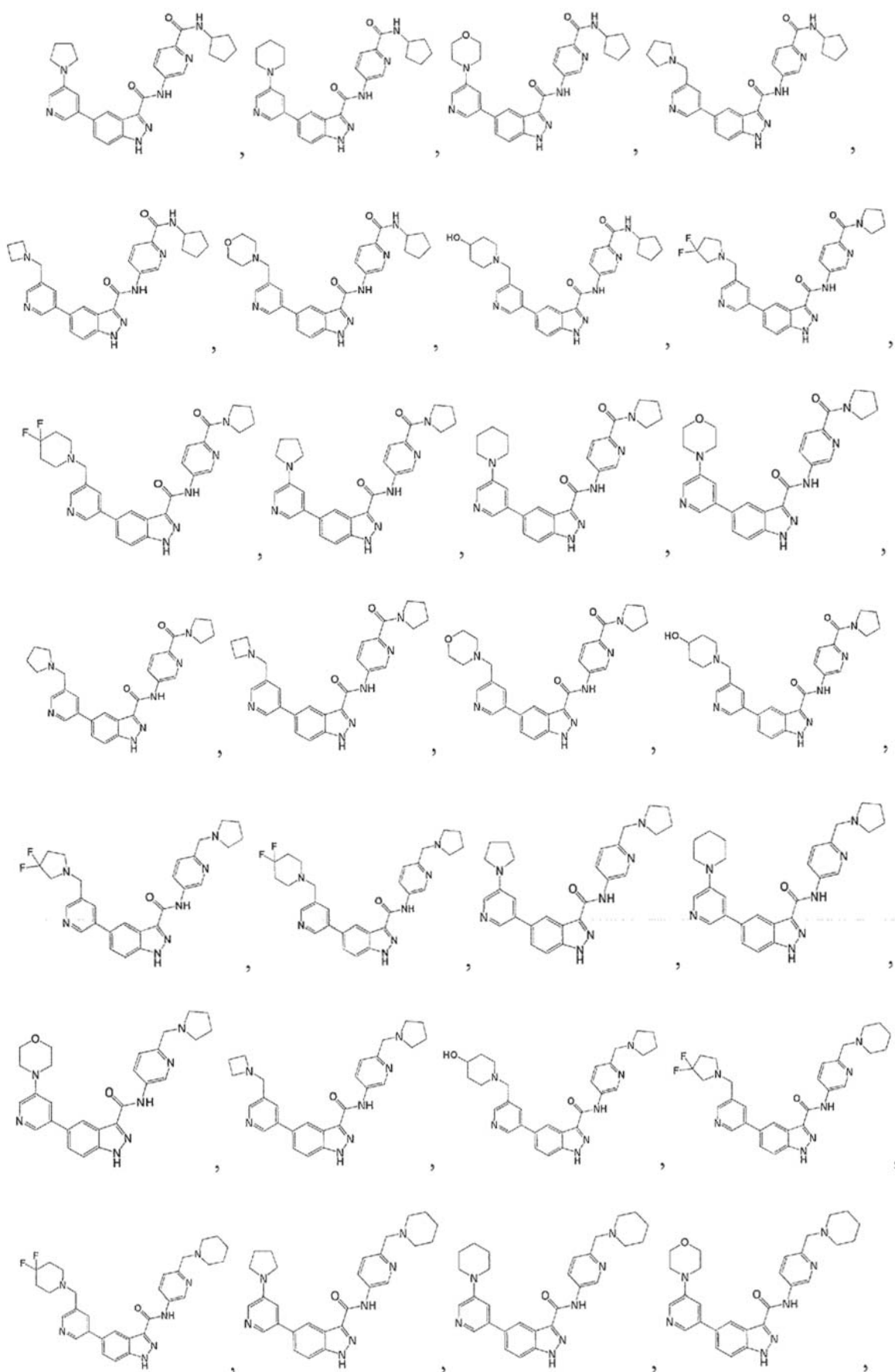


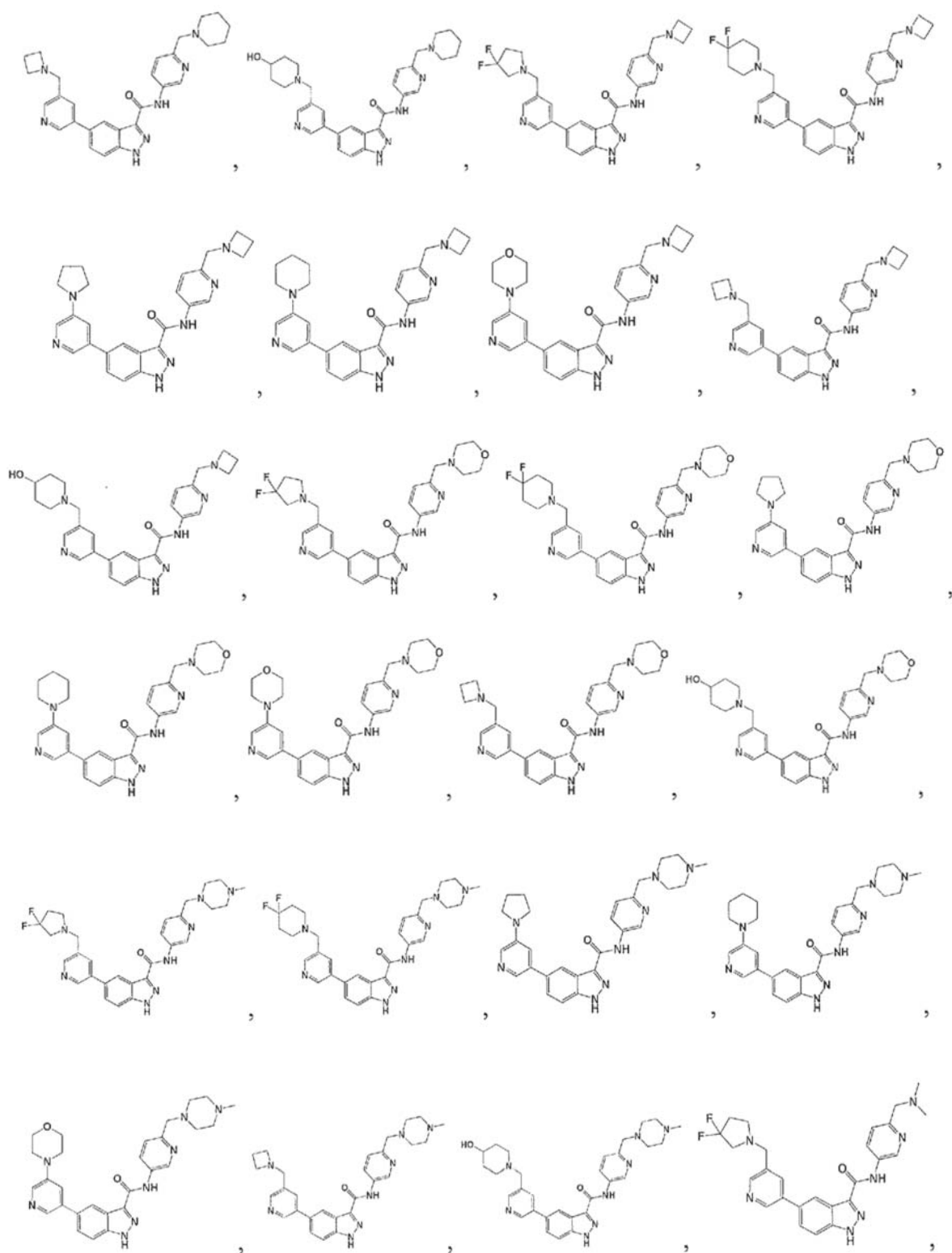


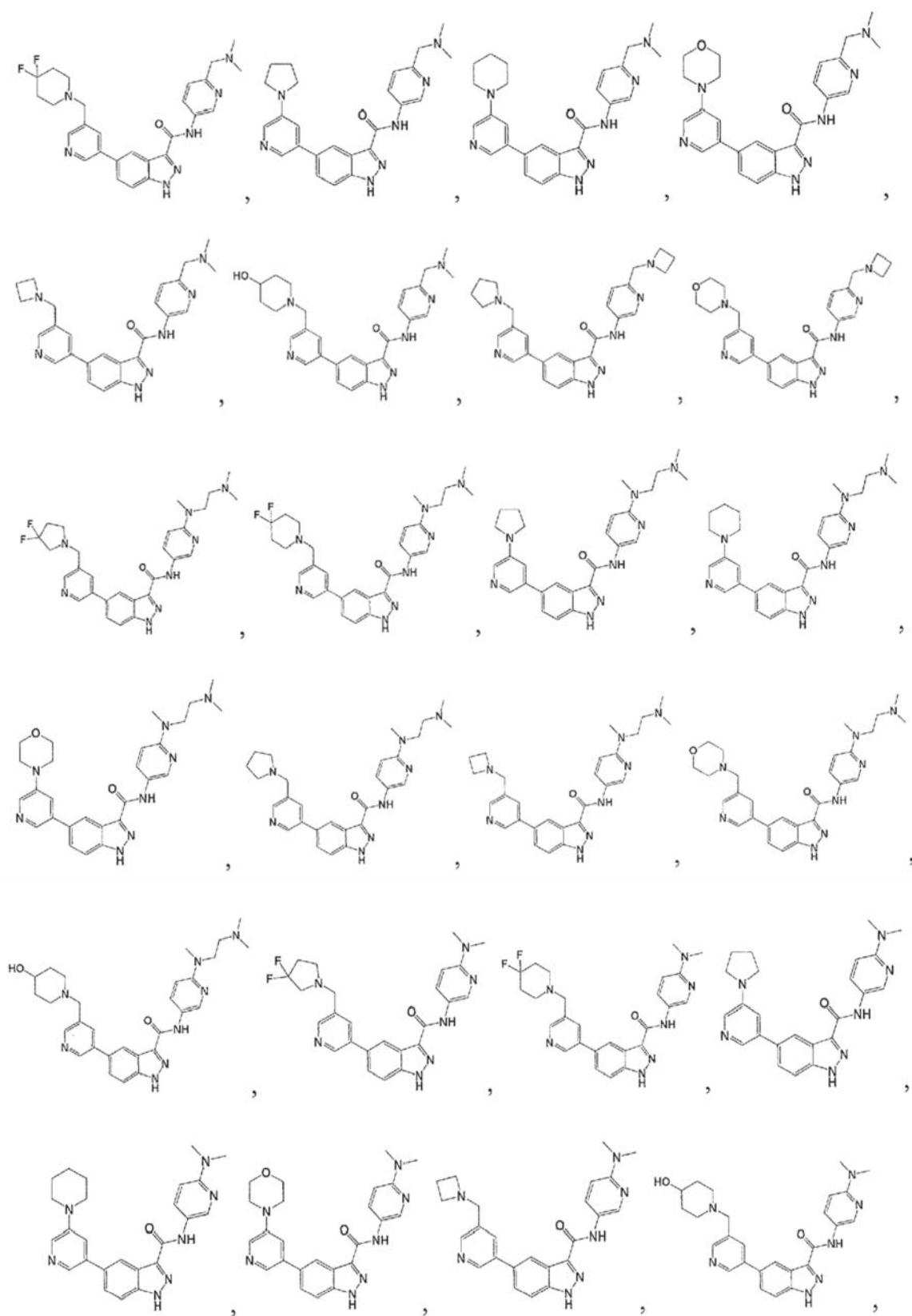


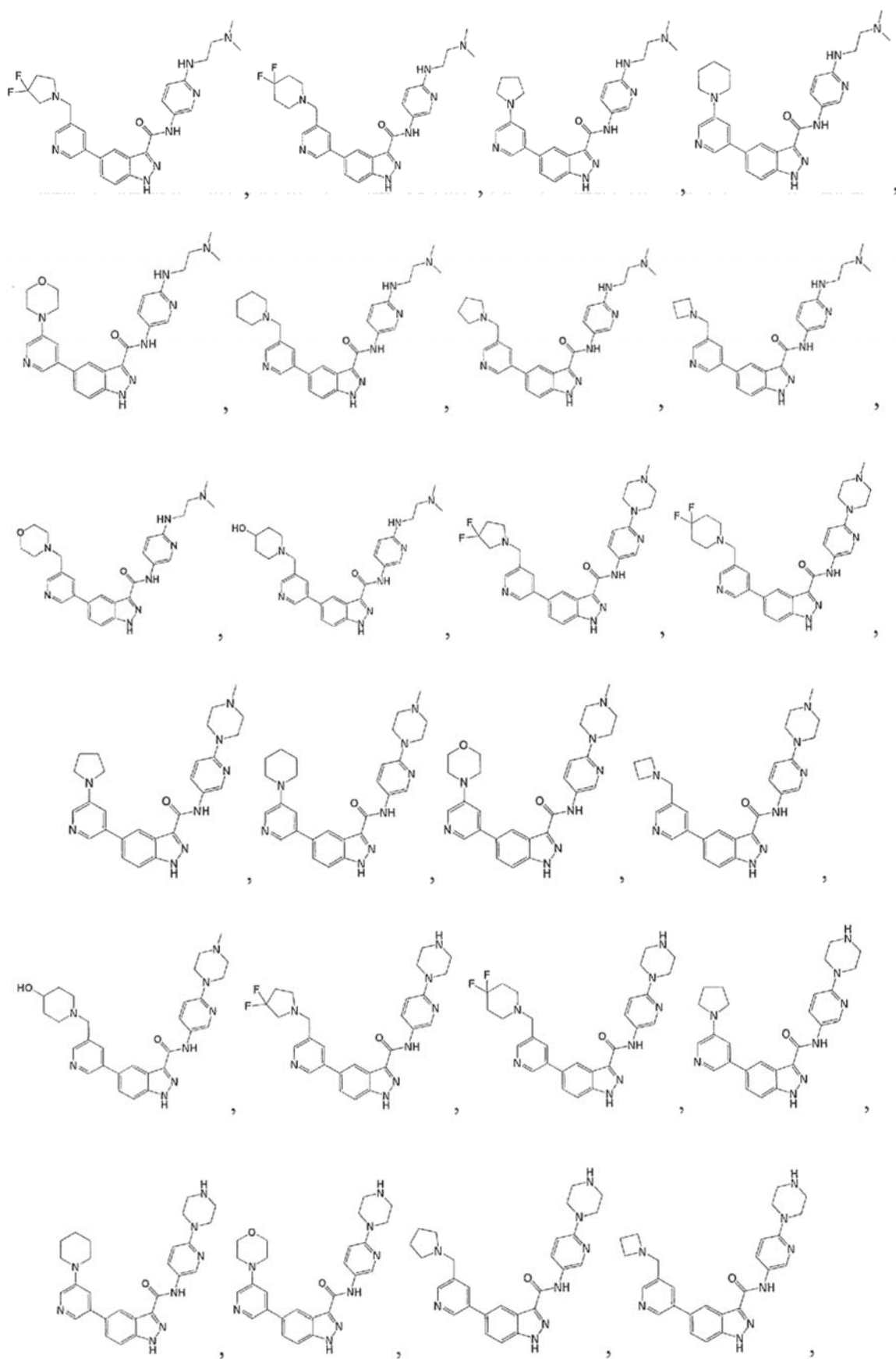


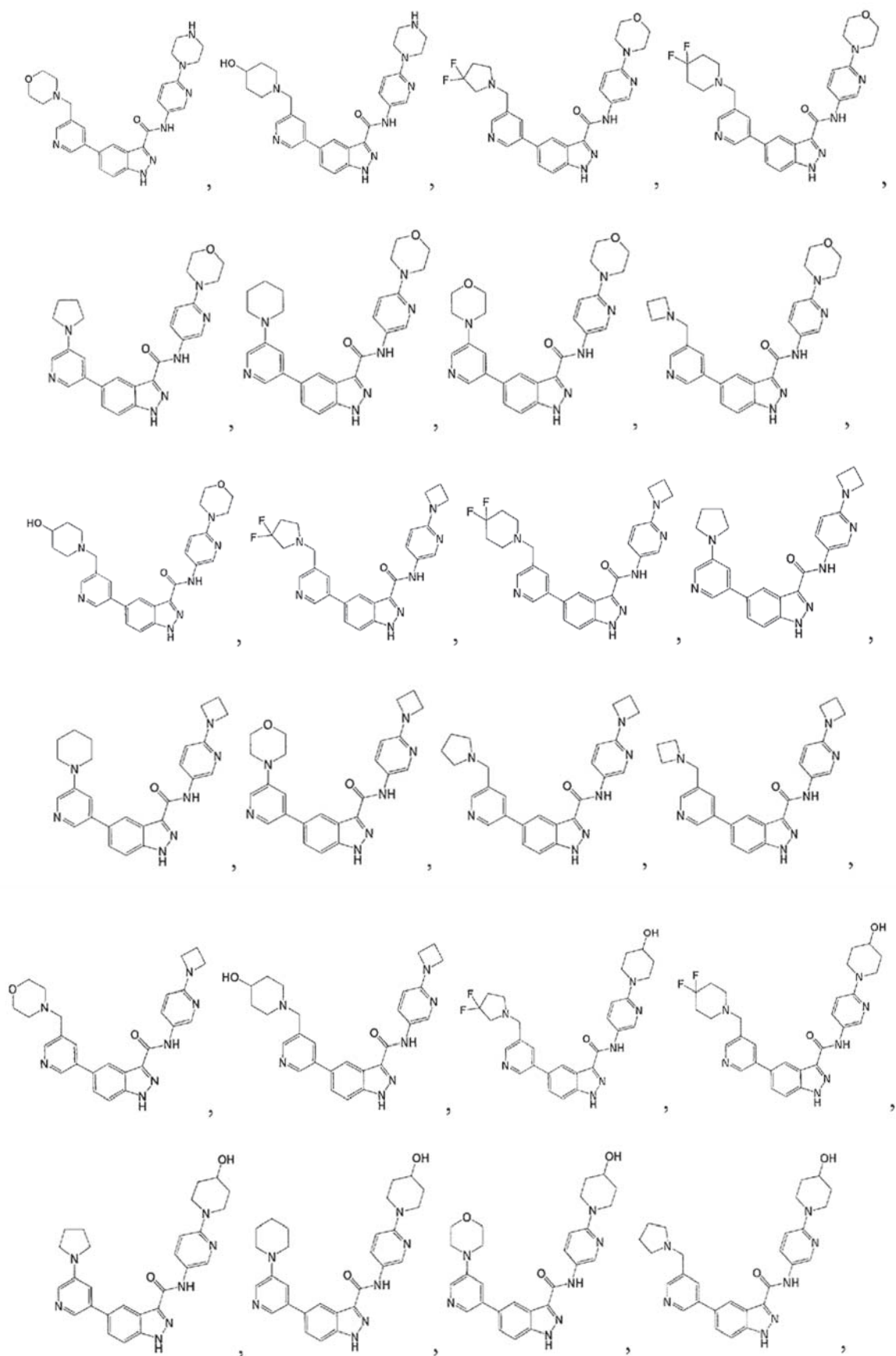


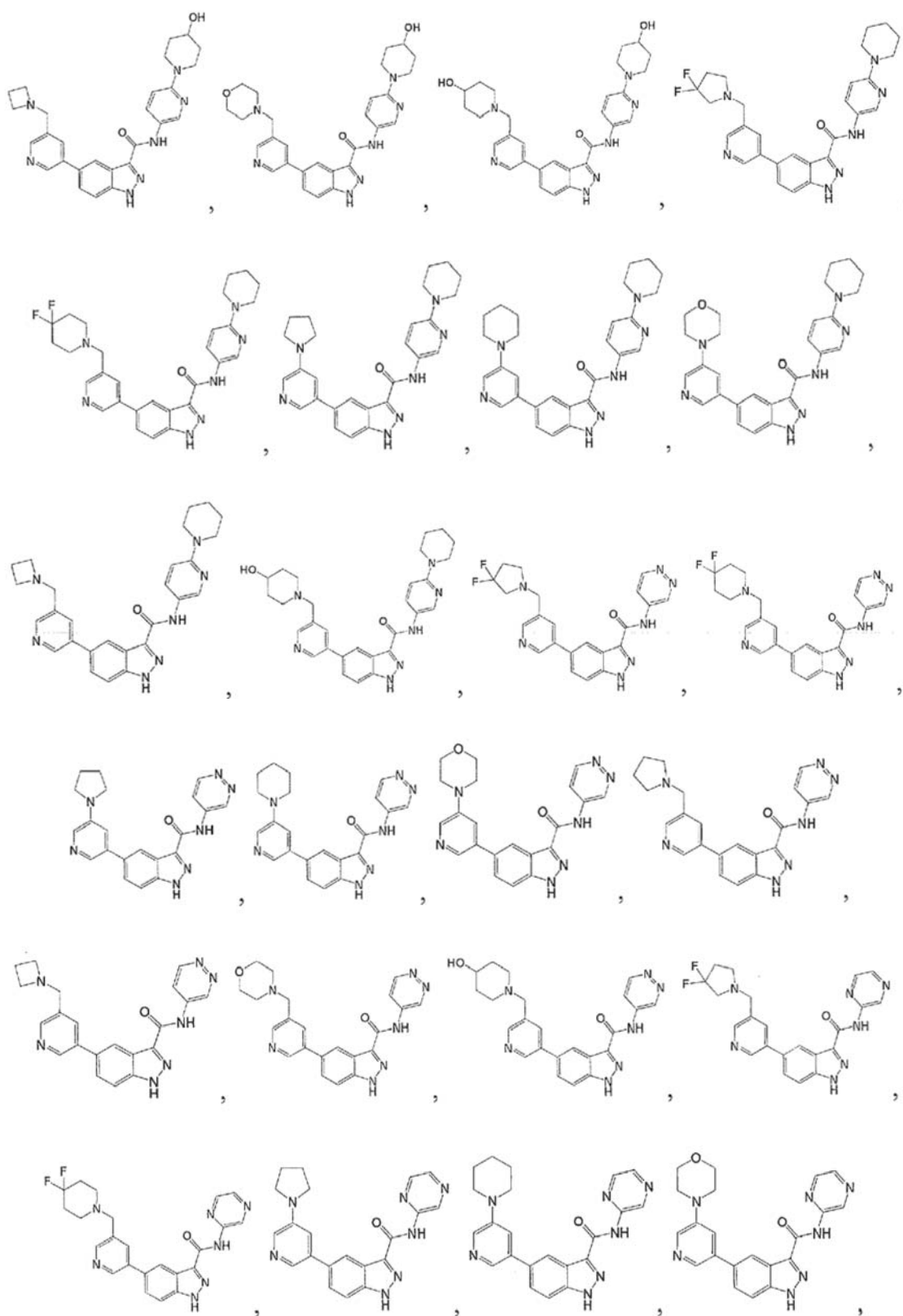


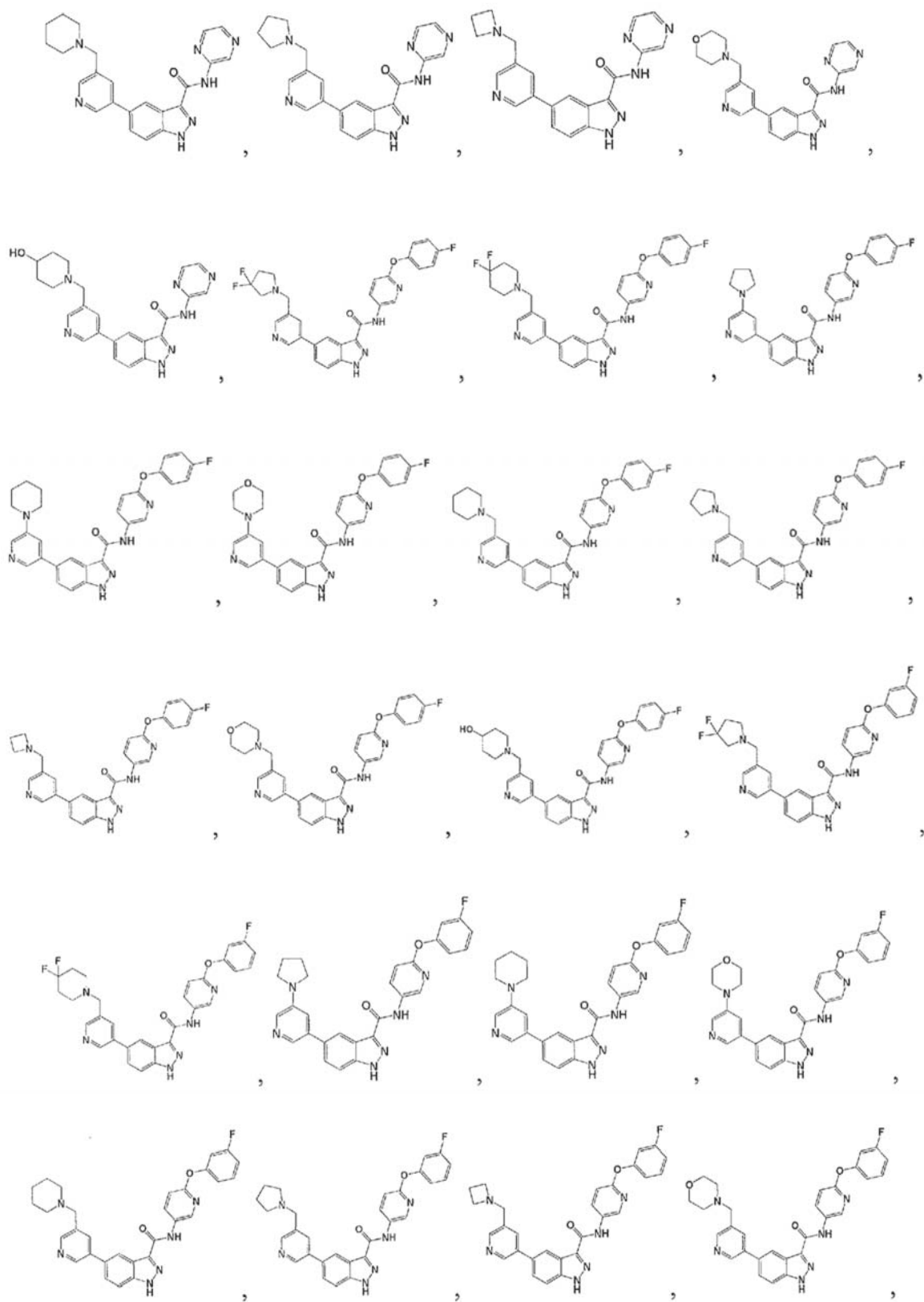


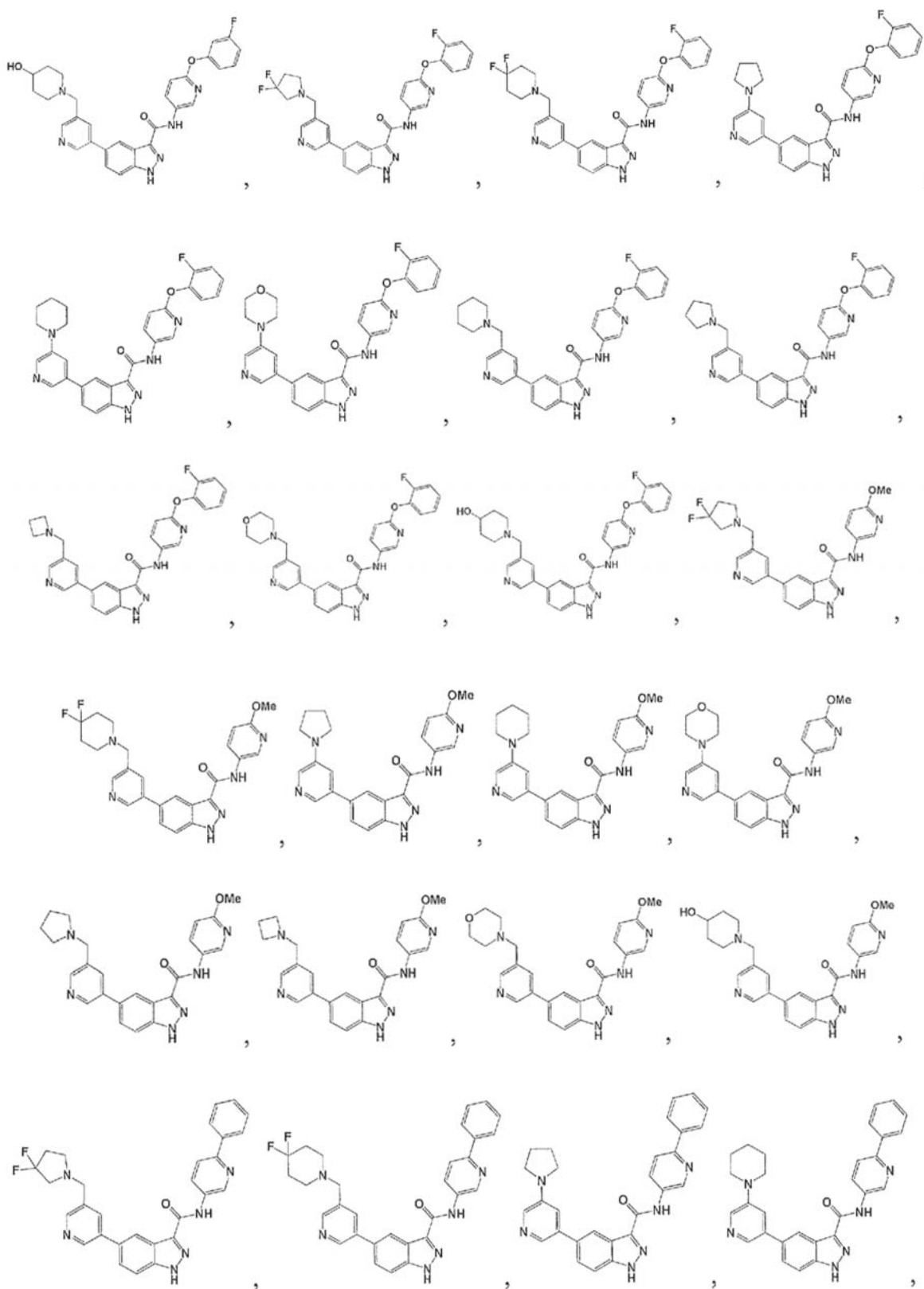


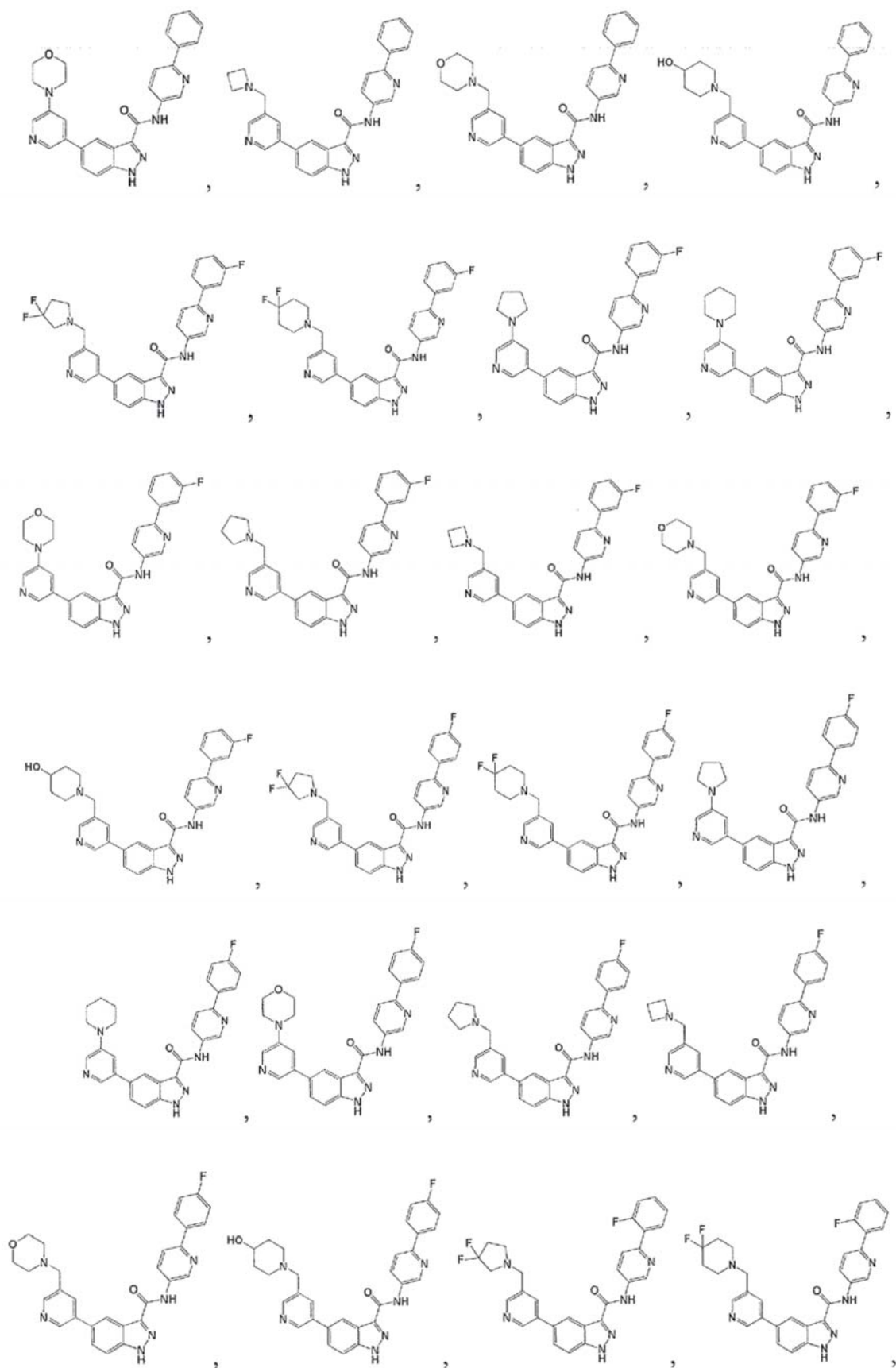


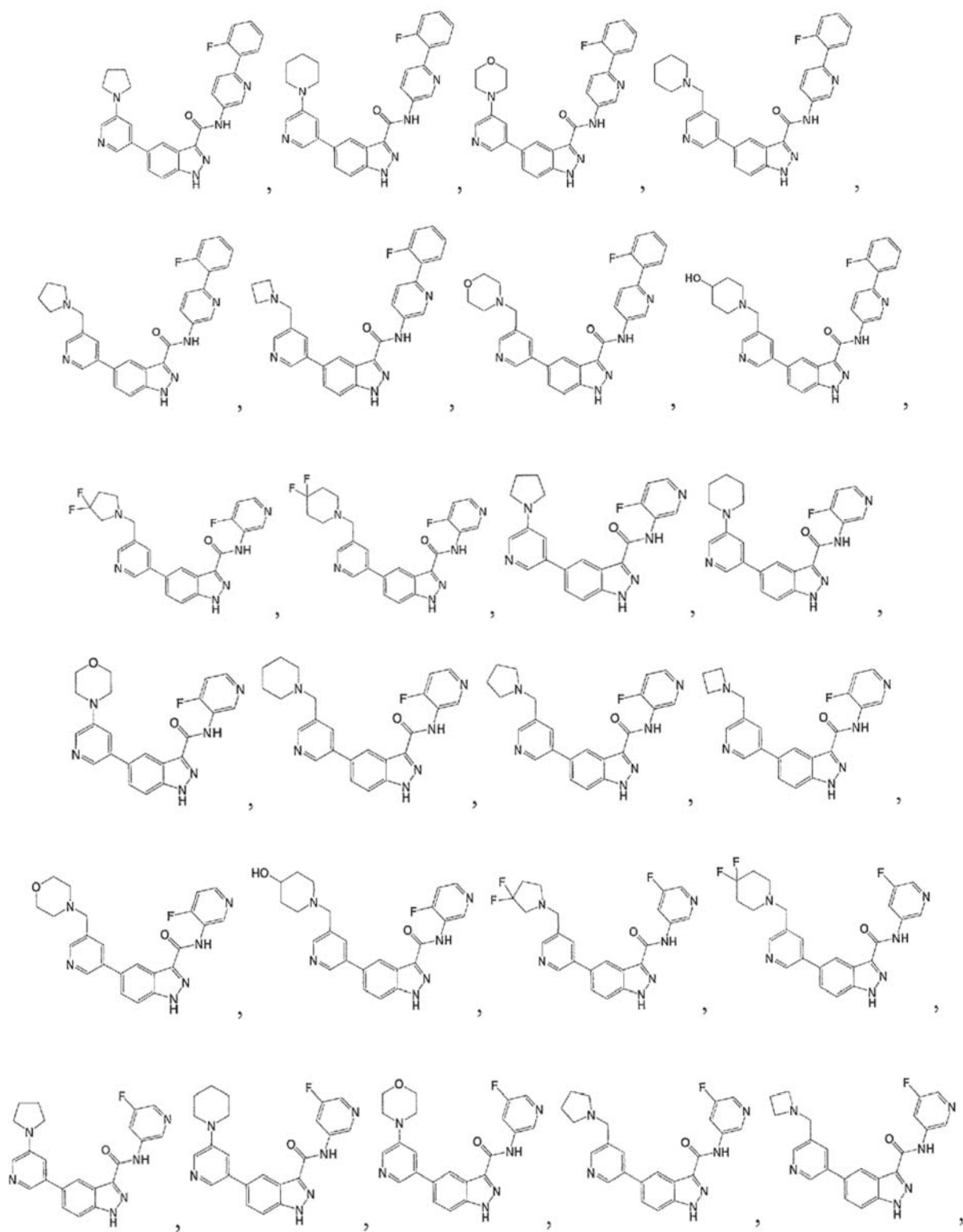


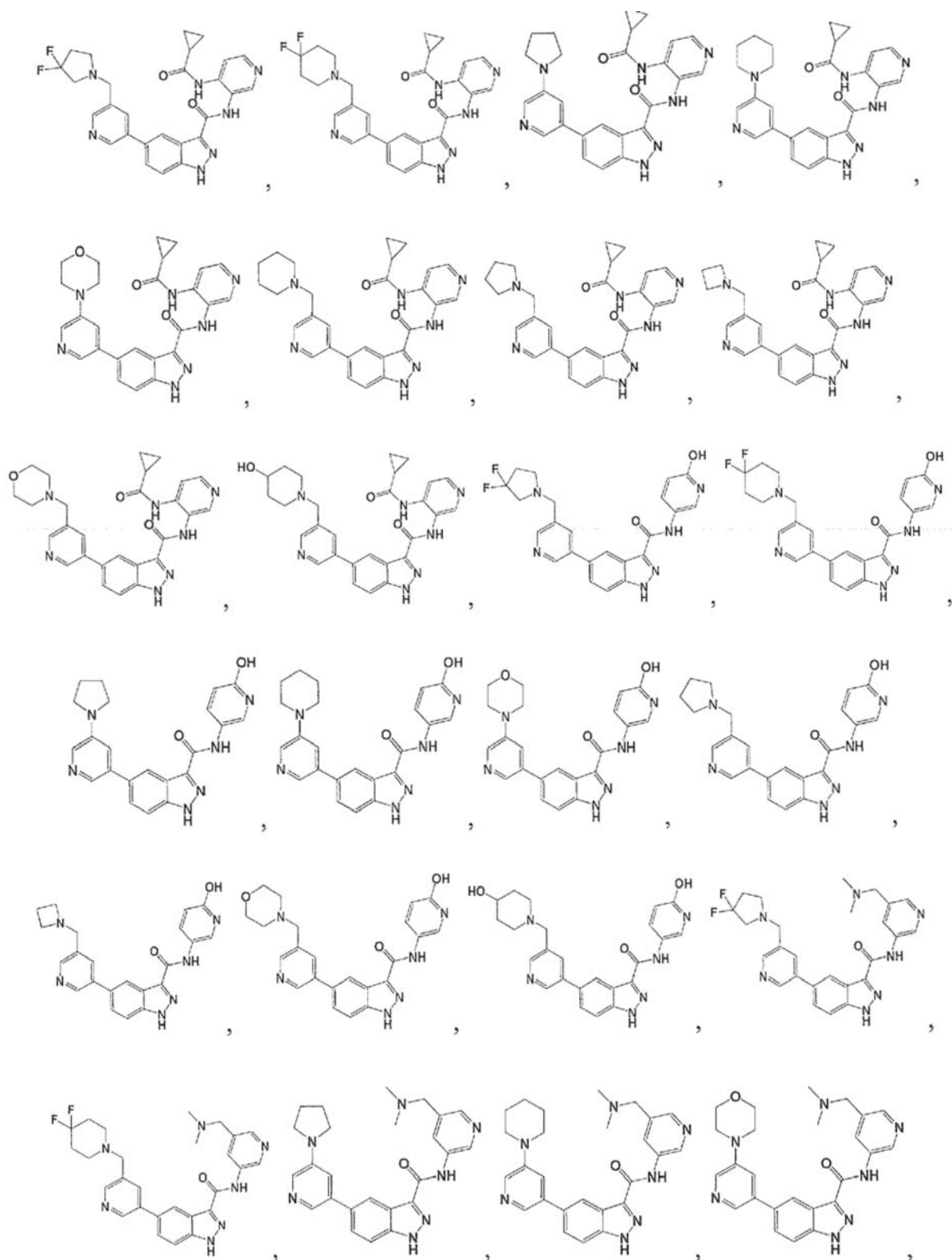


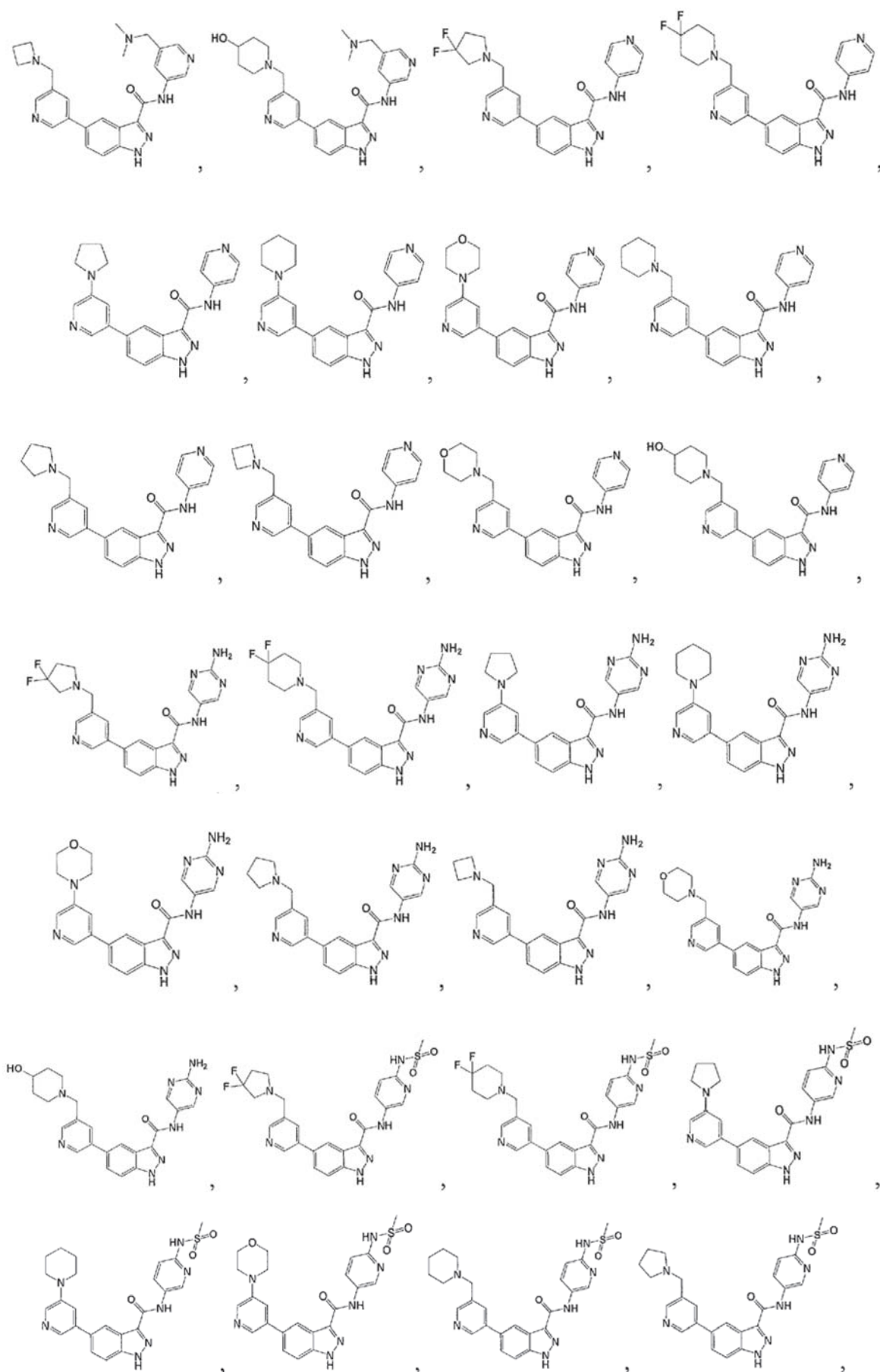


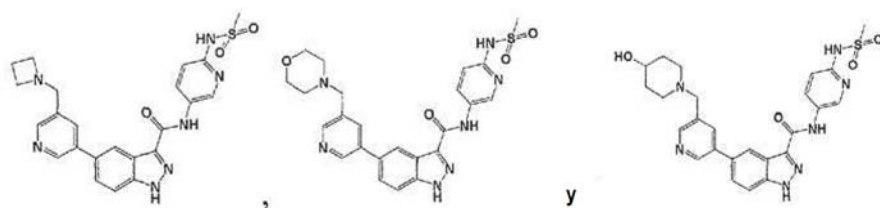












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad, en donde el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, un trastorno fibrótico, retinopatía diabética, artritis reumatoide, infección micótica o vírica, enfermedad ósea o del cartílago, enfermedad pulmonar, osteoartritis, afección neurológica, en donde la afección neurológica se selecciona de: enfermedad de Alzheimer, demencias frontotemporales, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad priónica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofia de múltiples sistemas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión, autismo, miopatías degenerativas, neuropatía diabética, otras neuropatías metabólicas, neuropatías endocrinas, hipotensión ortostática, esclerosis múltiple y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
- 15 12. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde el trastorno fibrótico se selecciona de: fibrosis cutánea; esclerodermia; fibrosis sistémica progresiva; fibrosis del pulmón; fibrosis muscular; fibrosis del riñón; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; formación de cicatrices hipertróficas; fibrosis uterina; fibrosis renal; cirrosis del hígado, fibrosis hepática; adherencias, tales como las que se producen en el abdomen, la pelvis, la columna vertebral o los tendones; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis después de un infarto de miocardio; fibrosis pulmonar; fibrosis y cicatrización asociadas con enfermedad pulmonar difusa/intersticial; fibrosis del sistema nervioso central, tal como fibrosis después de un ictus; fibrosis asociada con trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple; fibrosis asociada con vitreorretinopatía proliferativa (VRP); reestenosis; endometriosis; enfermedad isquémica y fibrosis por radiación.
- 20 13. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona de: carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.
- 25 14. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona de: cáncer de pulmón - no microcítico, cáncer de pulmón - microcítico, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer de pene, tumores de la pituitaria, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel - células basales y escamosas, cáncer de piel - melanoma, cáncer de intestino delgado, cánceres de estómago, cáncer de testículo, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer laríngeo o hipofaríngeo, cáncer de riñón, sarcoma de Kaposi, enfermedad trofoblástica gestacional, tumor del estroma gastrointestinal, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cáncer ocular (melanoma y linfoma), tumor de Ewing, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, tumor de cerebro o de médula espinal, metástasis ósea, cáncer de hueso, cáncer de vejiga, cáncer de vías biliares, cáncer anal y cáncer corticoadrenal.
- 30 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.
- 35 40 45