

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 305**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/12 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2014 PCT/EP2014/073529**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067549**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2014 E 14793523 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3066100**

54 Título: **(Aza)piridopirazolopirimidinonas e indazolopirimidinonas como inhibidores de fibrinólisis**

30 Prioridad:

05.11.2013 EP 13191642

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

21.11.2019

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**HASSFELD, JORMA;
KINZEL, TOM;
KÖBBERLING, JOHANNES;
CANCHO GRANDE, YOLANDA;
BEYER, KRISTIN;
RÖHRIG, SUSANNE;
KÖLLNBERGER, MARIA;
SPERZEL, MICHAEL;
BURKHARDT, NILS;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
STEGMANN, CHRISTIAN;
SCHUHMACHER, JOACHIM;
WERNER, MATTHIAS y
ELLERMANN, MANUEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 732 305 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

(Aza)piridopirazolopirimidinonas e indazolopirimidinonas como inhibidores de fibrinolisis

5 La presente solicitud se refiere a nuevas (aza)piridopirazolopirimidinonas e indazolopirimidinonas sustituidas, a los procesos para su preparación, los compuestos para usar solo o en combinaciones en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades, en particular para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes. La presente invención también se refiere a los medicamentos que comprenden los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o intervención médica seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, trasplante, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

15 El sangrado es un marcador característico clínico común en los trastornos hereditarios y adquiridos, traumatismo, cirugía, accidente cerebrovascular, menorragia (también llamado sangrado menstrual abundante, HMB), hemorragia posparto, y las enfermedades hepáticas. Cuando el tejido está dañado, los vasos se pueden romper, inmediatamente se activa el mecanismo hemostático, lo que produce una red de fibrina estable. El sistema fibrinolítico se activa por la deposición de fibrina y asiste en el mantenimiento de un lumen abierto en los vasos sanguíneos dañados. Se requiere un equilibrio entre la formación y lisis de la fibrina para mantener y remodelar el sellado hemostático durante varios días en los que se repara la pared del vaso lesionado.

20 La fibrinolisis es el mecanismo fisiológico que disuelve los coágulos. El sistema fibrinolítico comprende plasminógeno, el precursor inactivo circulante de la plasmina, una serina proteasa potente implicada en la disolución de los coágulos de sangre de fibrina. El activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA) y el activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) son los dos principales activadores del plasminógeno expresados en muchos tipos de células y tejidos (Levi JH, Lancet 2010, 376, 9734, 3-4). El plasminógeno se une a residuos de lisina sobre la superficie de la fibrina y se convierte en plasmina mediante un activador liberado de las células endoteliales- tPA - que se une simultáneamente a la fibrina. Como parte del equilibrio hemostático, la generación y actividad de la plasmina también son moduladas por múltiples inhibidores que incluyen el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina (TAFI) y α_2 -antiplasmina (Cesarman Maus-G, Hajjar KA, Br J Haematol 2005; 129: 307-21).

30 Los activadores de la fibrinolisis se pueden utilizar terapéuticamente para disolver coágulos de sangre en afecciones tromboticas como el infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular isquémico, para evitar la degradación del tejido circundante (Flemming M, Melzig MF, J Pharm Pharmacol 2012, 64 (8): 1025-1039). Por otra parte la inhibición de la fibrinolisis se puede usar y se utiliza en forma exitosa y segura en el tratamiento del sangrado. Después de que se produce una lesión tisular extendida con el traumatismo o la cirugía, el equilibrio se desplaza y la fibrinolisis se considera como un importante contribuyente a la hemorragia y coagulopatía. En los pacientes quirúrgicos, muchos estudios informaron el uso de agentes antifibrinolíticos para disminuir el sangrado y la necesidad de transfusiones alogénicas. Los más comúnmente utilizados son los análogos de la lisina, ácido ϵ -aminocaproico y ácido tranexámico que interfieren en la unión del plasminógeno a la fibrina, que son necesarios para la activación de la plasmina (Levi JH, Lancet 2010, 376, 9734, 3-4).

40 Los antifibrinolíticos son un concepto demostrado seguro y efectivo para reducir la pérdida de sangre y el nuevo sangrado, sin aumento del riesgo de eventos tromboticos, por ejemplo en el tratamiento de trastornos de sangrado como la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand sangrado, en la menorragia (sangrado menstrual abundante, HMB) y en diferentes condiciones quirúrgicas.

45 El sangrado debido a trastornos plaquetarios/disfunciones como trombostenia y trombocitopenia de Glantzmann, así como el sangrado inducido por anticoagulantes y la deficiencia PAI-1 podrían ser áreas potenciales de uso. Los pacientes con leucemia promielocítica aguda que frecuentemente desarrollan sangrado grave también pueden beneficiarse de la terapia antifibrinolíticos. Además, se ha sugerido que el bloqueo de la fibrinolisis podría ser potencialmente útil para bloquear la proteólisis inducida por plasmina que puede ser de relevancia biológica durante la aterotrombosis y estados inflamatorios, cáncer y otras enfermedades.

50 Además, se ha descrito que la antiplasmina se puede utilizar para el tratamiento de la sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis en pacientes con trastorno de sangrado subyacentes que incluyen hemofilia y enfermedad de von Willebrand (L. Nieuwenhuizen L, Roosendaal G, Masterbergen SC, Coeleveld K, Biesma DH, LafeberFPJG, y Schuthens, REG, J Thrombosis y Haemostasis 2013, 12: 237-245).

55 Un área potencial adicional de uso de antifibrinolíticos es el tratamiento de la hemorragia nasal causada por el traumatismo y otras causas, también acoplado con el trastorno de sangrado subyacente que incluyen hemofilia y enfermedad de von Willebrand.

Los antifibrinolíticos también se han aplicado con éxito para el tratamiento del angioedema hereditario, donde se pudo demostrar una reducción en el número y gravedad de los ataques de edema en los pacientes tratados con ácido

tranexámico (Dunn CJ, Goa KL, *Drugs* 1999, 57 (6): 1005 -1032).

El sangrado uterino anormal (AUB) se puede diagnosticar cuando una mujer experimenta un cambio en su pérdida de sangre menstrual (MBL), o el grado de MBL o el patrón de sangrado vaginal difiere de la experimentada por la población de mujeres en general de la misma edad (NCCWCH): National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines. CG44 Heavy Menstrual Bleeding: full guideline. 24 January 2007). La menstruación normal se produce en un ciclo de 28 ± 7 días, con una duración de 4 ± 2 días con un MBL promedio de 40 ± 20 ml. AUB presenta un espectro de patrones de sangrado menstrual anormal que incluye sangrado menstrual irregular, abundante o prolongada o un patrón de sangrado alterado. AUB se puede asociar con ciclos ovulatorios o anovulatorios. Los términos en uso son sangrado uterino disfuncional (DUB), menorragia (sangrado menstrual anormalmente abundante a intervalos regulares, que también puede ser prolongada), metrorragia (sangrado uterino a intervalos irregulares, particularmente entre los períodos menstruales esperados), y metromenorragia (combinación de ambos).

AUB es uno de los trastornos ginecológicos más frecuentes observados por los médicos generales y ginecólogos. AUB es un diagnóstico de exclusión; siempre se debe descartar una causa orgánica. Las causas orgánicas de AUB incluyen neoplasia uterina benigna, especialmente los pólipos cervicales y endometriales y miomas, adenomiosis, y neoplasias del cuello del útero y el endometrio.

La menorragia (sangrado menstrual abundante, HMB) está ampliamente definida en la literatura médica como la pérdida de sangre (MBL) de 80 ml o más por período menstrual (Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scandinav J Clin Lab Invest* 1964;16:244–8, Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45(3): 320-51, O'Flynn N, Britten N. Menorrhagia in general practice—disease or illness. *Soc Sci Med* 2000; 50(5): 651-61). Dentro del significado de la presente invención, la menorragia se define como la pérdida de sangre menstrual de 60 ml o más por ciclo, por ejemplo de 60 a 80 ml por ciclo, en particular más de 80 ml por ciclo. De acuerdo con NICE, la menorragia se debe definir para fines clínicos como la pérdida de sangre menstrual excesiva que interfiere en calidad física, emocional, social y material de vida de la mujer, y que puede ocurrir solo o en combinación con otros síntomas. Cualquier intervención debe tender a mejorar las medidas de la calidad de vida. La tasa de prevalencia mundial de la menorragia, basado en 18 estudios epidemiológicos, varía de 4 % a 52 % (Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009; 4(2): 179–89). La amplia variación puede ser explicada por diferentes métodos de evaluación y muestras de población utilizadas por cada estudio. Se ha encontrado que las tasas de prevalencia en los estudios que utilizan las evaluaciones subjetivas son consistentemente más altas, en comparación con 9–11 % en los estudios que midieron directamente MBL. Sin embargo una estimación de 30 % de las mujeres que sufren de menorragia parece ser más representativo (Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M, et al. Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(6): 749-57, El-Hemaidi I, Gharaibeh A, Shehata H. Menorrhagia and bleeding disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(6): 513-20). La menorragia es más prevalente entre las mujeres en los extremos del espectro de edad reproductiva (es decir, las niñas adolescentes y las mujeres que acercan o pasan por la menopausia) (Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004; 54(502): 359-63).

Los trastornos de sangrado subyacentes, por ejemplo trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, tales como hemofilia y enfermedad de von Willebrand, trastornos plaquetarios o/disfunciones como tromboastenia y trombocitopenia de Glantzmann así como deficiencia de PAI-1, son causas potenciales de sangrado menstrual abundante. La menstruación y la ovulación son desafíos homeostáticos únicos que se producen mensualmente en las mujeres en edad reproductiva. Se requieren sistemas hemostáticos integrales para controlar el sangrado excesivo durante estos eventos. Mientras que los hombres con trastornos de sangrado hereditarios leves son a menudo asintomáticos, las mujeres sufren una morbilidad significativa y deterioro de la calidad de vida principalmente con sangrados relacionadas con la menstruación. La menorragia es a menudo la presentación del síntoma de un trastorno de sangrado subyacente y puede ser el único síntoma de sangrado en las mujeres. La menorragia se reconoció como un predictor valioso para el diagnóstico de trastornos de sangrado. Un estudio prospectivo de 150 mujeres que presentan menorragia encontró que la frecuencia de trastornos de sangrado no diagnosticados es de 17 % y la enfermedad de von Willebrand fue el más frecuente, con una incidencia de 13 %. Posteriormente, una revisión sistemática de la bibliografía confirmó una incidencia global del 13 % (IC del 95 %: 11 %, 15,6 %) de enfermedad de von Willebrand entre 988 mujeres en 11 estudios. Los defectos de la función plaquetaria leves son también un trastorno de sangrado hereditario frecuentemente hallado en las mujeres con menorragia. Sin embargo, es más probable los trastornos de la función plaquetaria permanezcan sin diagnosticar debido a la prueba compleja y especializada que requiere muestras frescas. Existen solo unos pocos estudios en la bibliografía que evalúan la incidencia de los trastornos de la función plaquetaria en mujeres con menorragia. Estos estudios informaron que los defectos de la función plaquetaria son más comunes que los de la enfermedad de von Willebrand y se halló en aproximadamente el 50 % de las mujeres que presentan menorragia. Por lo tanto, la asociación de mujeres con menorragia y trastornos de sangrado hereditario está bien establecida (Kadir RA, Davies J. Hemostatic disorders in women. *J Thromb Haemost* 2013, 11 (Suppl.1): 170-9).

El ácido tranexámico está aprobado para el tratamiento de la menorragia y varias afecciones hemorrágicas quirúrgicas. Se requieren dosis múltiples muy altas de ácido tranexámico, y los eventos adversos relacionados con el fármaco informados más comúnmente después de la administración oral son gastrointestinales, como náuseas, vómitos,

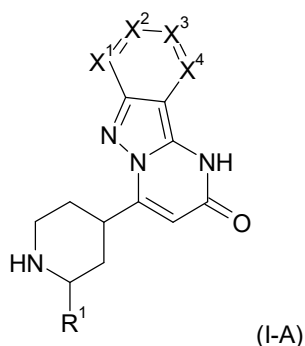
diarrea y dispepsia (Wellington K, Wagstaff AJ, Drugs 2003, 63 (13): 1417-1433), (Dunn CJ, Goa KL, Drugs 1999, 57(6): 1005-1032). Los documentos WO 2006/023000 A1 se refieren a formulaciones orales de liberación modificada de ácido tranexámico y sus métodos de tratamiento.

5 El documento WO2010/117323 A1 y el documento WO 2012/047156 A1 pertenecen a análogos de isoxazol-3(2H)ona como inhibidores del plasminógeno y su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la fibrinólisis, que incluyen trastornos de sangrado hereditarios, accidente cerebrovascular, menorragia y enfermedades hepáticas. Los compuestos descritos en el documento WO 2010/117323 A1 y el documento WO 2012/047156 A1 no están relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención.

10 El documento WO 2012/080237 080237 se refiere a pirimido[1,2-b] indazoles sustituidos y su uso como moduladores de la vía PI3K/AKT para el tratamiento de cáncer. Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la presente invención son estructuralmente distintos de los compuestos de fórmula (I) del documento WO 2012/080237.

Un objetivo de la presente invención fue proporcionar nuevas sustancias que actúan como inhibidores de fibrinólisis y, como tales, son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I-A)



15 en la que

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²;

X² se selecciona de nitrógeno y C-R³;

20 X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴;

X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵;

con la condición de que 0, 1 o 2 de X¹ a X⁴ son nitrógeno; y

R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de

25 hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxilo, tiol, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄, o

30 un grupo de una fórmula seleccionado de -CO-NR⁷R⁸, -NH-CO-R⁹, -CO-O-R⁹, -CO-R⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹¹R¹², -SR¹⁰, CH₂CN, -CH₂NR¹¹R¹², -CH₂OR¹⁰, en el que

R⁷ y R⁸ representan de modo independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆, y heteroarilo de 5-6 miembros;

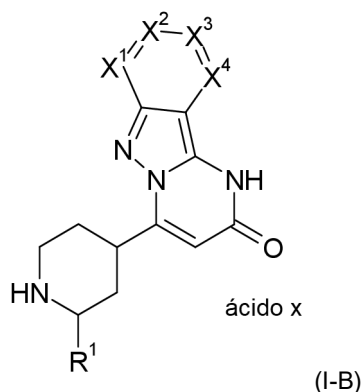
R⁹ representa alquilo C₁-C₄, arilo C₆, y heteroarilo de 5-6 miembros;

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄;

35 R¹¹ y R¹² representan de modo independiente entre sí hidrógeno, y alquilo C₁-C₄;

con la condición de que cero, uno, dos o tres de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno, y sales, solvatos y solvatos de las sales.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I-B)



en la que R¹, X¹, X², X³, y X⁴ son como se definen antes,

y sales, solvatos y solvatos de la sales.

5 Los compuestos según la invención son los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos incluidos en las fórmulas (I-A) o (I-B) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos incluidos en las fórmulas (I-A) o (I-B) y mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, donde los compuestos incluidos en las fórmulas (I-A) o (I-B) y mencionados a continuación ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Dentro del significado de la presente invención, el término "ácido x" en cualquiera de las fórmulas no indica ninguna relación estequiométrica definida de ácido y el respectivo compuesto. En consecuencia, por ejemplo, de acuerdo con la alcalinidad del compuesto respectivo, el término "ácido x" 10:1 a 1:10, 8:1 a 1:8, 7:1 a 1:7, 5:1 a 1:5, 4.5:1 a 1:4.5, 4:1 a 1:4, 3.5:1 a 1:3.5, 3:1 a 1:3, 2.5:1 a 1:2.5, 2:1 a 1:2, 1.5:1 a 1:1.5, y 1:1.

15 Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención. También se incluyen las sales que no son adecuadas por sí mismas para los usos farmacéuticos, pero se pueden utilizar, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención.

20 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido ascórbico, y ácido salicílico.

25 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilidiosopropilmina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, 30 etilendiamina y N-metilpiperidina.

De acuerdo con una realización de la invención, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención incluyen sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido ascórbico, ácido salicílico, y lisina.

35 De acuerdo con una realización de la invención, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención incluyen sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido ascórbico, y ácido salicílico.

De acuerdo con una realización de la invención, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención incluyen sales de ácido clorhídrico, y ácido trifluoroacético.

40 De acuerdo con una realización de la invención, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención son las sales de ácido clorhídrico.

Una realización de la invención también es el compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona

(ejemplo 66) en forma de sus sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente.

5 Una realización de la invención también es el compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en forma de sus sales fisiológicamente aceptables seleccionada del grupo de sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido ascórbico, ácido salicílico, y lisina.

Una realización de la invención también es el compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en forma de sus sales fisiológicamente aceptables seleccionada del grupo de sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido ascórbico, y ácido salicílico.

10 Una realización de la invención también es el compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en forma de sus sales fisiológicamente aceptables seleccionada del grupo de sales de ácido clorhídrico, y ácido trifluoroacético.

Una realización de la invención también es el compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en forma de su maleato que muestra el siguiente pico máximo preferido de $^{\circ}2$ Theta: 9,6, 13,5, 17,4, 22,1, 23,1, 23,7, y 26,7.

15 Una realización de la invención también es el compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en forma de su acetato que muestra el siguiente pico máximo preferido de $^{\circ}2$ Theta: 8,3, 9,1, 12,3, 24,3, 25,0, 26,7, 28,3.

20 Una realización de la invención también es el compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en forma de su sulfato que muestra el siguiente pico máximo preferido del $^{\circ}2$ Theta: 5,6, 10,7, 13,8, 20,3, 20,8, 25,8, 27,6.

Una realización de la invención también es el compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en forma de sus sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente.

25 Una realización de la invención también es una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades.

Una realización de la invención también es una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

30 Una realización de la invención también es una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

35 Una realización de la invención también es una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos hemostáticos hereditarios o adquiridos subyacentes.

40 Una realización de la invención también es una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado raros subyacentes.

45 Una realización de la invención también es una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

50 Dentro del significado de esta invención los términos "sangrado menstrual abundante, HMB" y "menorragia" son intercambiables.

Una realización de la invención también es una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado

hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en sangrado menstrual abundante (HMB), hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

Una realización de la invención también es una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

En el contexto de la presente invención, el término "intervención médica" incluye intervenciones médicas asociadas con el sangrado, tal como la cirugía y el trasplante. La definición del término "intervención médica" también incluye intervenciones médicas menores que pueden causar sangrado, tales como extracciones dentales, cirugía periodontal (de las encías), colocación del implante dental, biopsias, por ejemplo, biopsias dentales, prostáticas y urinarias, y la eliminación de cálculos urinarios.

Una realización de la invención también es el uso de una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Una realización de la invención también es el uso de una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Una realización de la invención también es el uso de una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

Una realización de la invención también es el uso de una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

Una realización de la invención también es un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en combinación con un auxiliar inerte, no tóxico farmacéuticamente adecuado.

Una realización de la invención también es un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en combinación con un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consta de Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados del complejo de protrombina activado (aPCC) o concentrados del complejo de protrombina (CCP), ácido ϵ -aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCPs), sistema intrauterino de progestágeno, los agonistas del receptor de glucocorticoides, analgésicos, y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs).

Una realización de la invención también es un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado

hereditarios o adquiridos subyacentes.

5 Una realización de la invención también es un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

10 Una realización de la invención también es un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

15 Una realización de la invención también es un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

20 Una realización de la invención también es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en seres humanos y animales con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, usando una cantidad efectiva de una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

Una realización de la invención también es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en seres humanos y animales con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, usando una cantidad efectiva de una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

30 Una realización de la invención también es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en seres humanos y animales con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis, usando una cantidad efectiva de una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

40 Una realización de la invención también es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en seres humanos y animales con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis, usando una cantidad efectiva de una o más sales fisiológicamente aceptables definidas anteriormente del compuesto 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

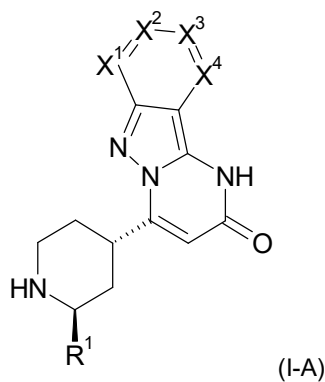
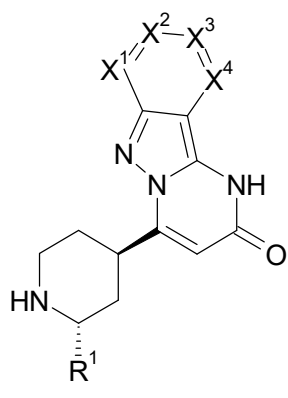
50 Los solvatos en el contexto de la invención se designan como aquellas formas de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua. Los hidratos son los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención.

55 Los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas de acuerdo con su estructura, es decir, en forma de isómeros de configuración u opcionalmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo los de la caso de atropisómeros). Por consiguiente, la presente invención incluye los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros en una manera conocida; los procedimientos de cromatografía se usan preferiblemente para esto, en particular en la cromatografía de HPLC en fase acquiral o quiral.

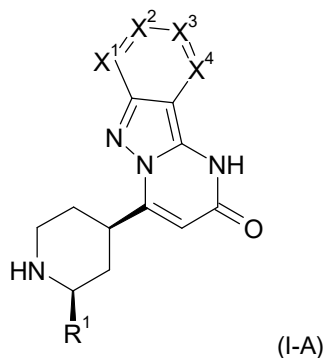
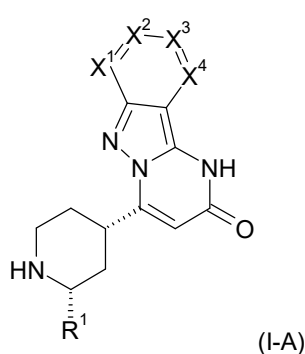
Cuando los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas.

Los Ejemplos de formas de estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) o (IV) de acuerdo con la invención son compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) como se define anteriormente, y los compuestos de la fórmula (IV) como se define a continuación, en el que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo de C₁-C₄

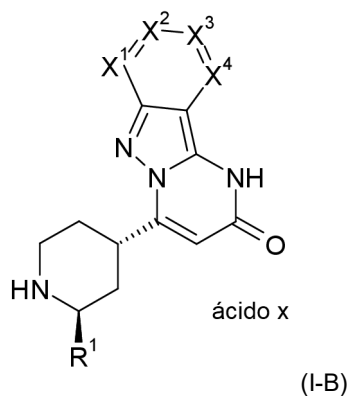
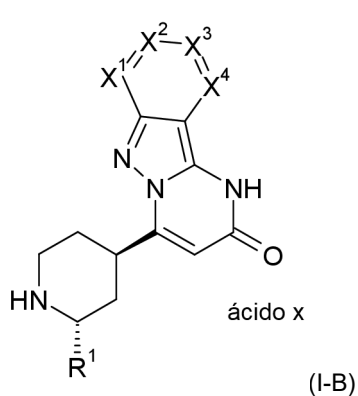
La Fórmula (I-A), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo C₁-C₄, comprende los siguientes isómeros trans:



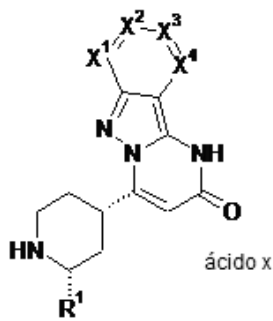
10 Fórmula (I-A), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado del alquilo C₁-C₄, que además comprende los siguientes isómeros cis:



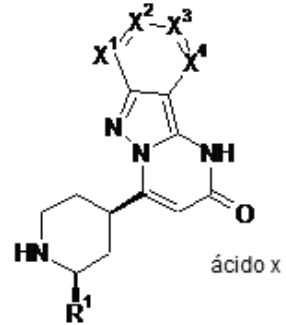
Fórmula (I-B), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo C₁-C₄, comprende los siguientes isómeros trans:



15 Fórmula (I-B), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo C₁-C₄, también comprende los siguientes isómeros cis:

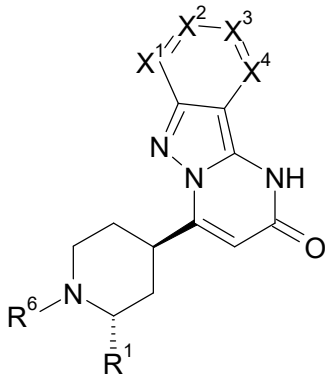


(I-B)

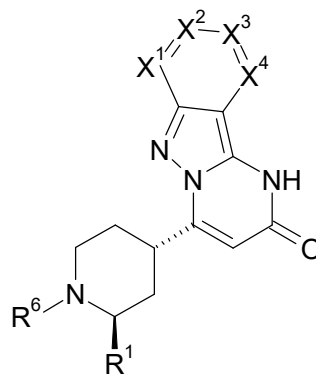


(I-B)

Fórmula (IV), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo C₁-C₄, comprende los siguientes isómeros trans:

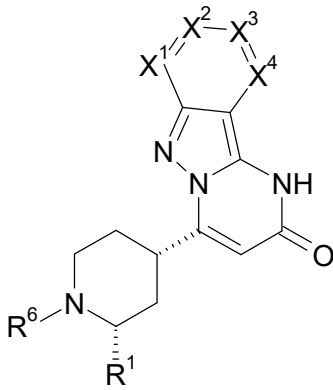


(IV)

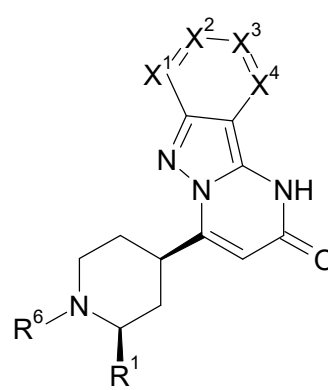


(IV)

5 Fórmula (IV), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo C₁-C₄, además comprende los siguientes isómeros cis:



(IV)



(IV)

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas posibles también en los casos en los que no se indique ningún estereoisomerismo.

10 De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), y (IV), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo C₁-C₄, están presentes como mezclas de isómeros cis y trans.

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), y (IV), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo C₁-C₄, están presentes como mezclas de isómeros cis y trans, en los que más de 50 %, más de 55 %, más de 60 %, más de 65 %, más de 70 %, más de 75 %, más de 80 %, más de 85 %, más de 90 %, más de 95 %, más de 97 %, más de 98 %, o más de 99 %, de los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), y (IV) están presentes como isómero trans. De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), y (IV), en la que el sustituyente R¹ tiene el significado de alquilo C₁-C₄, están presentes como los isómeros trans enantioméricamente puros.

20 La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se

entiende en la presente que significa un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que se produce de manera usual o predominante en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio) ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellos en los que se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, puede ser beneficioso, por ejemplo, para el examen del mecanismo de la acción o de la distribución de ingrediente activo en el cuerpo; debido a la capacidad de preparación y detección comparativamente fácil, especialmente compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este propósito. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; tales modificaciones de los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención, en consecuencia en algunos casos también pueden constituir una realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por los métodos descritos a continuación y los métodos descritos en los ejemplos de trabajo, mediante el uso de correspondientes modificaciones isotópicas de los reactivos y/o compuestos de partida particulares del mismo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique lo contrario:

Alquilo en el contexto de la invención representa un radical de cadena alquilo lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicados en cada caso. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo.

Haloalquilo en el contexto de la invención representa un radical alquilo como se define anteriormente está mono o polihalogenados hasta el número máximo posible de sustituyentes. En el caso de la polihalogenación, los átomos de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. En la presente, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

Cicloalquilo o carbociclo en el contexto de la invención representa un radical alquilo saturado monocíclico que tiene el número de átomos de carbono indicados en cada caso. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y a modo de preferencia: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquenilo en el contexto de la invención representa un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Se da preferencia a un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y a modo de preferencia: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alcoxi en el contexto de la invención representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi.

Haloalcoxi en el contexto de la invención representa un radical alcoxi como se define anteriormente que está mono o polihalogenados hasta el número máximo posible de sustituyentes. En el caso de polihalogenación, los átomos de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Aquí, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

Alquilamino en el contexto de la invención incluye mono- y dialquilamino y representa un grupo amino en el que uno o dos átomos de hidrógeno están sustituidos con radicales alquilo.

Un heteroarilo de 5 a 6 miembros en el contexto de la invención representa un heterociclo monocíclico o aromático (heteroaromático) que tiene un total de 5 o 6 átomos anulares, que contienen hasta tres heteroátomos anulares idénticos o diferentes del grupo que consiste en N, O y S y está unido por medio de un átomo de carbono anular, o si es apropiado, un átomo de nitrógeno anular. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y a modo de preferencia: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo.

Halógeno en el contexto de la invención incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia al cloro, bromo, o flúor.

Si los radicales en los compuestos de fórmula (IA) o (IB) de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar mono o polisustituidos. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que se producen más de una vez se definen independientemente entre sí. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluyen la inhibición, retraso, detención, mejora, atenuación, limitación, reducción, supresión, inversión o curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión y un deterioro de la salud, del desarrollo, curso o la progresión de estos estados y/o los síntomas de tales estados. En la presente, el término "terapia" se entiende que es sinónimo con el término "tratamiento".

- 5 En el contexto de la presente invención, los términos "prevención", "profilaxis" o "precaución" se utilizan como sinónimos y se refieren a la prevención o a la reducción del riesgo de adquirir, contraer, sufrir de o padecer una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un deterioro de la salud, un desarrollo o una progresión de dichos estados y/o síntomas de tales estados.

- 10 El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un deterioro de la salud se puede producir en forma parcial o completa.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²;

- 15 X² se selecciona de nitrógeno y C-R³;

X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴;

X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵;

con la condición de que 0, 1 o 2 de X¹ a X⁴ son nitrógeno; y

- 20 R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

con la condición de que cero, uno, dos o tres de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

- 25 y sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²;

- 30 X² se selecciona de nitrógeno y C-R³;

X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴;

X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵;

con la condición de que 0, 1 o 2 de X¹ a X⁴ son nitrógeno; y

- 35 R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

con la condición de que cero, uno, dos o tres de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

- 40 y sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²

- 45 X² se selecciona de nitrógeno y C-R³

X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴

X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵

con la condición de que 0, 1 o 2 de X^{1 a} X⁴ son nitrógeno; y

5 R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, triazolilo (unido por medio N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido por medio N o C), el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

10 con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno, y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

15 X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²

X² se selecciona de nitrógeno y C-R³

X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴

X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵

con la condición de que 0, 1 o 2 de X^{1 a} X⁴ son nitrógeno; y

20 R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, metilo, isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciano, amino, nitro, dimetilamino, hidroxilo, carboxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, triazolilo (unido por medio N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido por medio N o C), el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, el fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, flúor y cloro;

25

con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

30 R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²

X² se selecciona de nitrógeno y C-R³

X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴

X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵

35 con la condición de que 0, 1 o 2 de X^{1 a} X⁴ son nitrógeno; y

R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

40 y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

- X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²;
 X² se selecciona de nitrógeno y C-R³;
 X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴;
 X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵;

5 con la condición de que 0, 1 o 2 de X¹ a X⁴ son nitrógeno; y

R², R³ y R⁴ son hidrógeno, y R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxilo, tiol, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄, o

10 un grupo de una fórmula seleccionado de -CO-NR⁷R⁸, -NH-CO-R⁹, -CO-O-R⁹, -CO-R⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹¹R¹², -SR¹⁰, CH₂CN, -CH₂NR¹¹R¹², -CH₂OR¹⁰, en los que

R⁷ y R⁸ representan de modo independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆, y heteroarilo de 5-6 miembros;

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆, y heteroarilo de 5-6 miembros;

15 R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄;

R¹¹ y R¹² representan de modo independiente entre sí hidrógeno, y alquilo C₁-C₄;

con la condición de que cero, uno, dos o tres de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

y sales, solvatos y solvatos de la sales.

20 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

25 X⁴ es C-R⁵; y

30 R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

35 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

40 X⁴ es C-R⁵; y

R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, dialquilamino, cicloalquilo C₃-C₇, triazolilo (unido por medio N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido por medio N o C), el pirazolilo está opcionalmente sustituido con

uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

- 5 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

- 10 X³ es C-R⁴

X⁴ es C-R⁵; y

- 15 R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, triazolilo (unido por medio N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido por medio N o C), el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

- 20 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

- 25 X³ es C-R⁴

X⁴ es C-R⁵; y

- 30 R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi ciano, amino, nitro, dimetilamino, hidroxilo, carboxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, triazolilo (unido por medio N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido por medio N o C), el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, el fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, flúor y cloro;

con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

- 35 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

- 40 X³ es C-R⁴

X⁴ es C-R⁵;

R², R³, y R⁴, se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, y flúor;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano,

amino, nitro, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, triazolilo (unido por medio N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido por medio N o C), el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

- 5 con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,
y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

- 10 X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

X⁴ es C-R⁵;

R² es flúor; R³, y R⁴, son hidrógeno;

- 15 R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, triazolilo (unido por medio N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido por medio N o C), el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

- 20 con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,
y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

- 25 X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

X⁴ es C-R⁵; y

- 30 R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, y fenilo, el fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, flúor y cloro;

con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

- 35 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴,

X⁴ es C-R⁵, y

- 40 R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se definen antes.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ es hidrógeno o metilo;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

5 X⁴ es C-R⁵

R² a R⁴ se seleccionan de hidrógeno y flúor, y

R⁵ se selecciona de halógeno;

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

10 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ es hidrógeno o metilo;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

15 X⁴ es C-R⁵

R² a R⁴ se seleccionan de hidrógeno y flúor, y

R⁵ se selecciona de cloro y bromo;

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

20 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ es hidrógeno;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

25 X⁴ es C-R⁵

R² a R⁴ son hidrógeno, y

R⁵ es cloro;

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

30 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ es hidrógeno;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

35 X⁴ es C-R⁵; y

R², R³, y R⁴ son hidrógeno, R⁵ es cloro, en forma de su sal clorhidrato.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

5 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

R¹ es hidrógeno,

X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

10 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

X¹ es N

X² es C-R³

X³ es C-R⁴,

X⁴ es C-R⁵, y

15 R¹, R³, R⁴, y R⁵ son como se definen antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

X¹ es C-R²

20 X² es N,

X³ es C-R⁴,

X⁴ es C-R⁵, y

R¹, R², R⁴, y R⁵ son como se definen antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

25 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

X¹ es C-R²

X² es C-R³,

X³ es N,

30 X⁴ es C-R⁵, y

R¹, R², R³, y R⁵ son como se definen antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

35 X¹ es C-R²

X² es C-R³,

X³ es C-R⁴,

X⁴ es N, y

R¹, R², R³, y R⁴ son como se definen antes.

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

X¹ es N,

5 X² es C-R³,

X³ es C-R⁴,

X⁴ es N, y

R¹, R³, y R⁴ son como se definen antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

10 De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) se definen como sigue:

X¹ es N,

X² es N,

X³ es C-R⁴,

15 X⁴ es C-R⁵, y

R¹, R⁴ y R⁵ son como se definen antes,

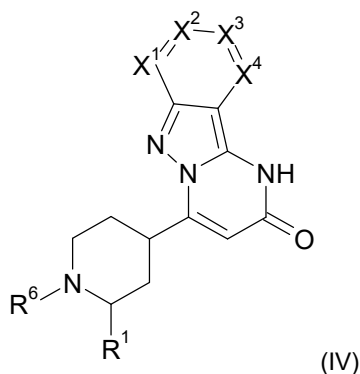
y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

Las definiciones de los radicales indicados específicamente en las respectivas combinaciones de radicales se sustituyen como se desee independientemente de las combinaciones particulares indicadas para los radicales también por definiciones de los radicales de otras combinaciones.

20

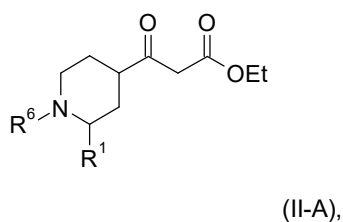
De acuerdo con una realización de la invención, se combinan dos o más de las realizaciones mencionadas anteriormente.

La invención además proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (IV)

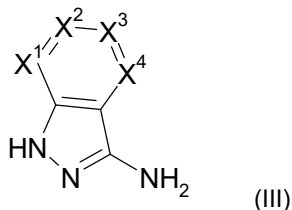


25 en la que R¹, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente y R⁶ representa un grupo amino protector, en la que

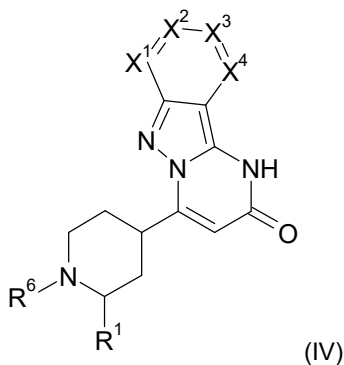
[A] un compuesto de fórmula (II-A)



en la que R¹ y R⁶ cada uno tiene el significado dado anteriormente, reacciona con un compuesto de fórmula (III)



en la que X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente en un disolvente inerte, opcionalmente en la presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (IV)

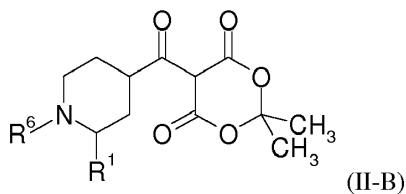


5

en la que R¹, R⁶, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente,

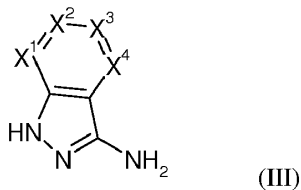
o

[B] un compuesto de la fórmula (II-B)

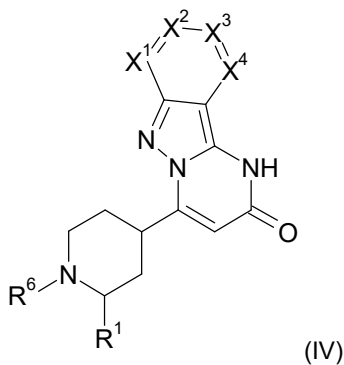


10

en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente y R⁶ representa un grupo amino protector, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



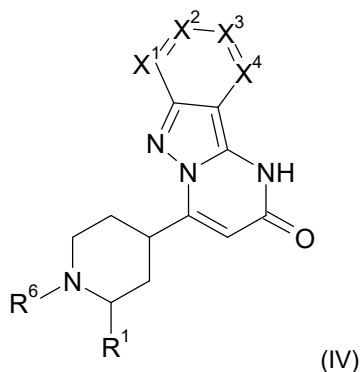
en la que X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente en un disolvente inerte, opcionalmente en la presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (IV)



15

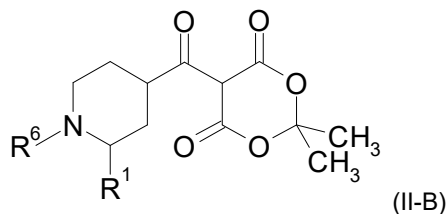
en la que R¹, R⁶, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente.

La invención además proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (IV)

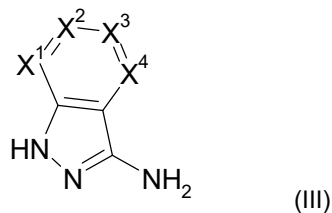


5 en la que R¹, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente y R⁶ representa un grupo amino protector, en el que

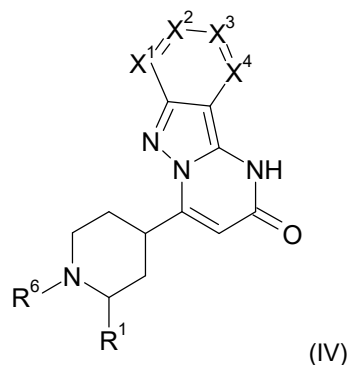
[B] un compuesto de fórmula (II-B)



en la que R¹ y R⁶ cada uno tiene el significado dado anteriormente, reacciona con un compuesto de fórmula (III)

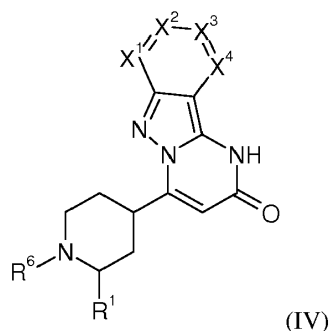


10 en la que X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente en un disolvente inerte, opcionalmente en la presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (IV)

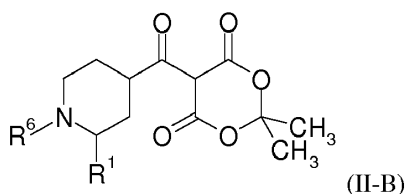


en la que R¹, R⁶, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente.

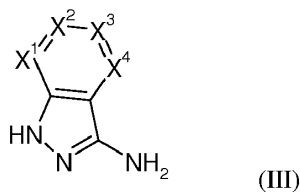
Además, la invención proporciona un procedimiento regioselectivo para preparar los compuestos de la fórmula (IV)



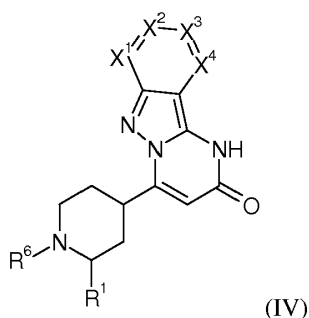
en la que R¹, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente y R⁶ representa un grupo amino protector, en el que [B] un compuesto de la fórmula (II-B)



- 5 en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente y R⁶ representa un grupo amino protector, reacciona con un compuesto de la fórmula (III)

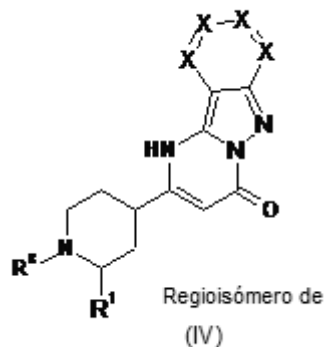


en la que X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente en un disolvente inerte, opcionalmente en la presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (IV)

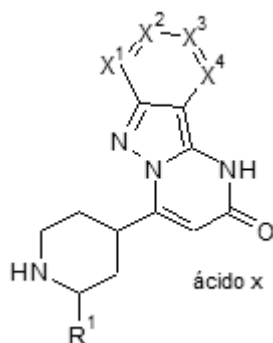


- 10 en la que R¹, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente, y R⁶ representa un grupo amino protector.

- 15 El término "procedimiento regioselectivo" dentro del significado de la invención se define como un proceso que produce un compuesto de fórmula (IV) en el que menos de 20 %, menos de 15 %, menos de 10 %, menos de 5 %, menos de 3 %, menos de 2 %, menos de 1 %, menos de 0,5 %, menos de 0,1 % o 0 % del compuesto de fórmula (IV) está presente como el regioisómero del compuesto de fórmula IV que se muestra a continuación



De acuerdo con una realización de la invención, R⁶ es un grupo amino protector escindible por ácido, tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), y el compuesto de fórmula (IV) obtenido en la reacción [A] o [B] reacciona con el compuesto de fórmula (I-B) mediante la adición de un ácido.



5 (I-B)

De acuerdo con una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I-A) se obtiene mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (I-B) con una base.

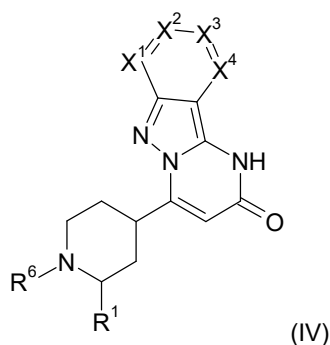
De acuerdo con una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I-A) se obtiene mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (I-B) por un método cromatográfico adecuado usando un eluyente básico.

10 De acuerdo con una realización de la invención, R⁶ no es escindible por un ácido y el compuesto de fórmula (I-A) se obtiene del compuesto de fórmula (IV) mediante la escisión del grupo amino protector del compuesto de fórmula (IV) por ejemplo mediante hidrogenación. Los ejemplos para esta reacción son la escisión de benciloxycarbonilo (Cbz), y de bencilo opcionalmente sustituido.

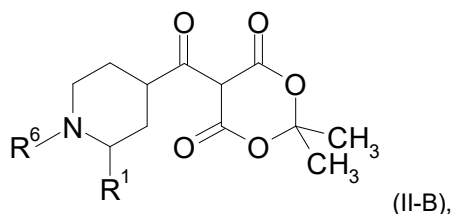
15 De acuerdo con una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I-B) se obtiene mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (I-A) con un ácido.

Los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) resultantes opcionalmente se convierten con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La presente invención también proporciona los compuestos de la fórmula general (IV)



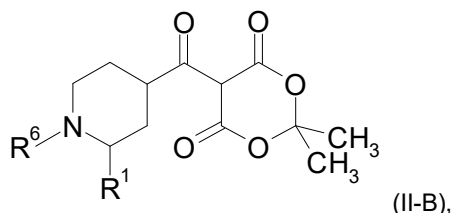
en la que R¹, R⁶, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente. La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula general (II-B)



en la que

- 5 R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ y
R⁶ es un grupo amino protector.

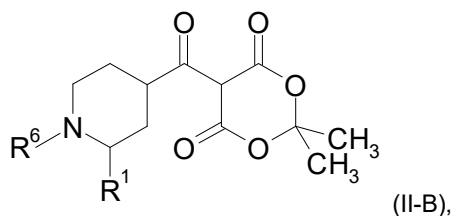
La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula general (II-B)



en la que

- 10 R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo y
R⁶ se selecciona de *tert*-butoxicarbonilo (Boc), y benciloxicarbonilo (Cbz).

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula general (II-B)



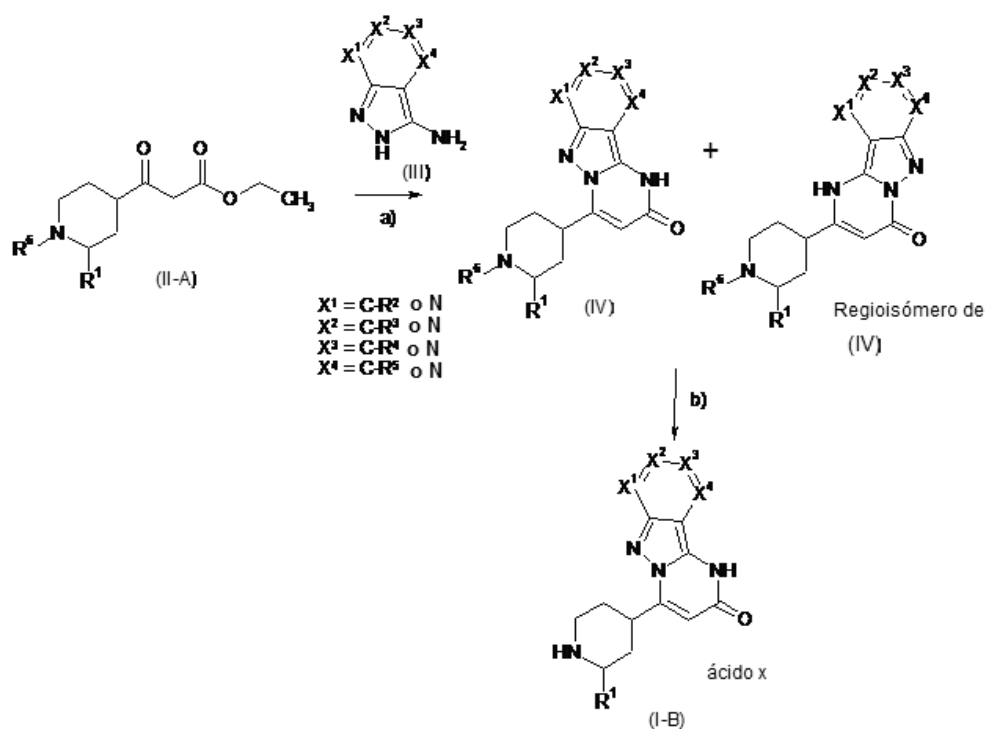
en la que

- 15 R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ y
R⁶ es *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

Otros compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también opcionalmente también se pueden preparar mediante la conversión de grupos funcionales de sustituyentes individuales, a partir de los compuestos de la fórmula (I-A) y (I-B) obtenidos mediante los procedimientos anteriores. Estas conversiones son llevadas a cabo por métodos habituales conocidos por la persona experta en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión del éter, formación de carboxamidas, y también la introducción y eliminación de grupos protectores temporarios.

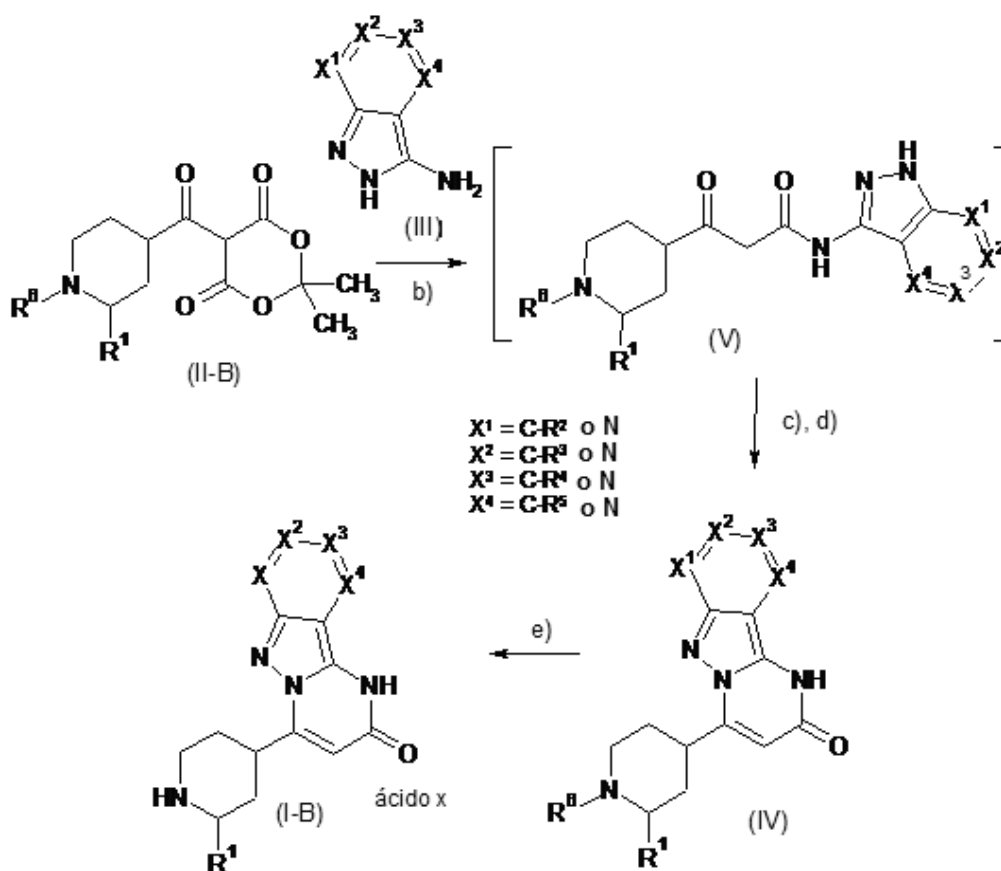
25 Los procedimientos de preparación descritos se pueden ilustrar de una manera ejemplificativa mediante los siguientes esquemas de síntesis (Esquemas 1 y 2).

Esquema 1 (Reacción [A]): Síntesis de (aza)piridopirazolopirimidinonas o indazolopirimidinonas por medio del piperidinil-beta-cetoéster



[a) 1-metoxi-2-propanol, fosfato de potasio, microondas, 15 minutos, 180 °C, b) HCl 4 N en dioxano, RT o TFA, diclorometano, RT]

5 **Esquema 2 (Reacción [B]): Síntesis de (aza)piridopirazolopyrimidinonas o indazolopyrimidinonas por medio del derivado de ácido piperidinil Meldrum**



[b] acetonitrilo, 60 °C; c) evaporación del disolvente d) 1-metoxi-2-propanol, fosfato de potasio, 110 °C, e) HCl 4 N en dioxano, RT o TFA, diclorometano, RT.]

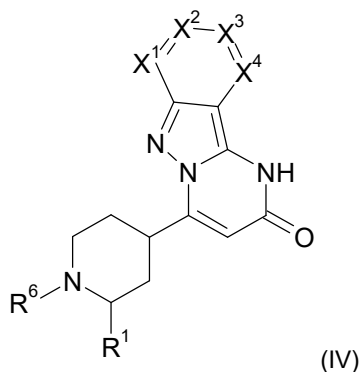
5 Los grupos protectores de amino adecuados (sustituyente R⁶) en las fórmulas (II-A), (II-B), y (IV) son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), eliminado por un ácido fuerte concentrado, benciloxicarbonilo (Cbz), eliminado por hidrogenólisis, metilo o etilcarbamato, eliminado por TMSI en CHCl₃ o HBr en AcOH, Carbamato de trimetilsilietilo (Teoc), eliminado por fluoruro, carbamato de p-metoxibencilo (Moz o MeOZ), eliminado por hidrogenólisis, carbamato de 9-Fluorenilmetilo (F-moc), eliminado por una base, y bencilo o bencilamina opcionalmente sustituidos, eliminado por hidrogenólisis. Se prefiere usar como grupo amino protector el *terc*-butoxicarbonilo (Boc).

10 De acuerdo con una realización de la invención, el grupo amino protector R⁶ se selecciona de *terc*-butoxicarbonilo (Boc), y benciloxicarbonilo (Cbz). Se prefiere usar como grupo amino protector el *terc*-butoxicarbonilo (Boc).

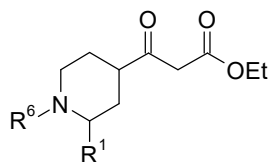
La reacción también se puede llevar a cabo sin proteger el grupo amino. En este caso, R⁶ es hidrógeno.

De acuerdo con una realización de la invención, la reacción se lleva a cabo sin proteger el grupo amino. En esta realización, R⁶ es hidrógeno.

15 La invención además proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (IV)

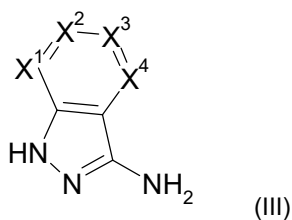


en la que R¹, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente y R⁶ es hidrógeno, en la que [A] un compuesto de fórmula (II-A)



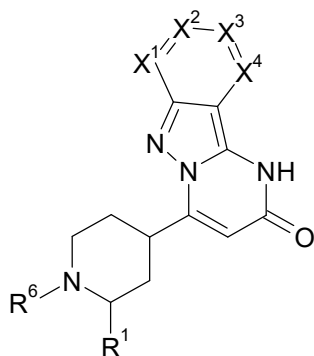
(II-A),

5 en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente y R⁶ es hidrógeno, reacciona con un compuesto de fórmula (III)



(III)

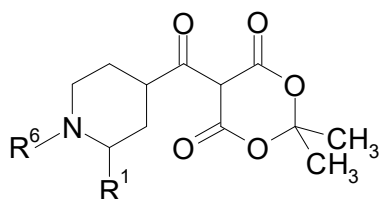
en la que X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente en un disolvente inerte, opcionalmente en la presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

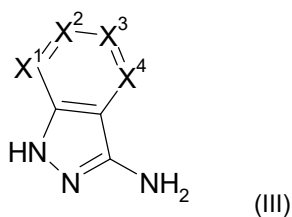
10 en la que R¹, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente y R⁶ es hidrógeno,
o

[B] un compuesto de fórmula (II-B)



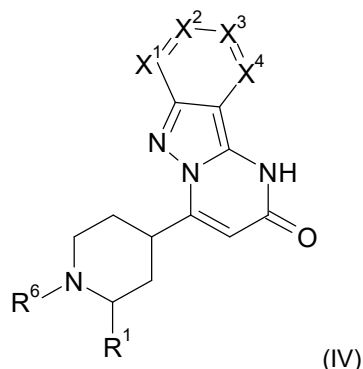
(II-B)

15 en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente y R⁶ es hidrógeno, reacciona con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente en un disolvente inerte, opcionalmente en la presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que R¹, X¹, X², X³, y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente, y R⁶ es hidrógeno.

- 5 Los disolventes adecuados para las etapas de procedimiento (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de (IV)) son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, iso-propanol, 1-metoxi-2 propanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter glicol dimetilico o éster dietilenglicol dimetilico, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, 10 tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetil sulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a los disolventes polares con puntos de ebullición altos, tales como tolueno, 1-metoxi-2-propanol, y dioxano, o mezclas de estos disolventes.

- 15 El proceso de condensación (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de IV) puede proceder en ausencia de una base, en la presencia de bases orgánicas tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o en la presencia de bases inorgánicas. Las bases inorgánicas incluyen fosfatos y carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, o carbonato de calcio. Se da preferencia a la presencia de fosfato de potasio.

- 20 De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (II-A) y (III) se hacen reaccionar en la presencia de una base, en particular en la presencia de una base inorgánica, preferentemente en la presencia de fosfato de potasio.

- 25 El proceso de condensación (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de IV) generalmente se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 50 °C a 250 °C, preferentemente dentro de 100 °C a 200 °C. Las opciones de calentamiento incluyen calentamiento convencional por debajo del punto de ebullición del disolvente, bajo reflujo, o por encima del punto de ebullición del disolvente en un vial cerrado, o en un vial cerrado con la ayuda de un reactor de microondas. Se da preferencia al calentamiento de la reacción en un vial de microondas de 160 °C a 200 °C.

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (II-A) y (III) reaccionan a una temperatura de 50 °C a 250 °C, preferentemente a una temperatura de 100 °C a 200 °C.

- 30 El proceso de condensación (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de IV) se puede llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 25 bar). En general, las reacciones en cada caso se llevan a cabo a presión atmosférica a 15 bar.

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (II-A) y (III) reaccionan a una presión entre presión atmosférica y 15 bar.

- 35 Normalmente, el proceso de condensación (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de IV) produce las mezclas de regioisómeros. El regioisómero deseado se aísla por un método cromatográfico adecuado, tal como cromatografía en gel de sílice, cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, o cromatografía en capa fina preparativa. Los disolventes inertes utilizados como fase líquida incluyen acetato de etilo, ciclohexano, diclorometano, metanol, dióxido de carbono supercrítico, agua, acetonitrilo, y mezclas de los mismos. El regioisómero deseado adicional se puede aislar por cristalización.

- 40 De acuerdo con una realización de la invención, el compuesto de fórmula (IV) se aísla de la mezcla de regioisómeros.

El proceso de condensación (II-B) + (III) → [(V)] → (IV) se puede llevar a cabo en una etapa única sin aislamiento del producto intermedio (V), en dos etapas separadas mediante el cambio de las condiciones de reacción para la formación de (V) de (II-B) y (III) y la formación de (IV) a partir de (V) pero sin purificación del producto intermedio (V), o en dos etapas separadas que implica la purificación del producto intermedio (V). Se da preferencia a un

procedimiento con dos etapas separadas sin purificación del producto intermedio.

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (II-B) y (III) reaccionan en una primera etapa con un compuesto de fórmula (V). El compuesto de fórmula (V) reacciona en una segunda etapa con el compuesto de fórmula (IV) sin separación y purificación del producto intermedio (V). De acuerdo con una realización adicional de la invención, el disolvente cambia entre la primera y segunda etapa.

Los disolventes adecuados para las etapas del procedimiento (II-B) + (III) \rightarrow (V) son, por ejemplo, alcoholes alifáticos tal como alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, iso-propanol, 1-metoxi-2 propanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter glicol dimetílico o éster dietilenglicol dimetílico, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetil sulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a los disolventes polares con puntos de ebullición altos, tales como tolueno, 1-metoxi-2-propanol, y dioxano, o mezclas de estos disolventes.

Los disolventes adecuados para las etapas del procedimiento (V) \rightarrow (IV) son, por ejemplo, alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, iso-propanol, 1-metoxi-2 propanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter glicol dimetílico o éster dietilenglicol dimetílico, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetil sulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a los disolventes polares con puntos de ebullición altos, tales como tolueno, 1-metoxi-2-propanol, y dioxano, o mezclas de estos disolventes.

El procedimiento (II-B) + (III) \rightarrow (V) puede proceder en ausencia de una base, en la presencia de bases orgánicas tal como trietilamina o diisopropiltilamina, o en la presencia de bases inorgánicas. Las bases inorgánicas incluyen fosfatos y carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, o carbonato de calcio. Se da preferencia a la reacción de los compuestos de las fórmulas (II-B) y (III) en la ausencia de una base.

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (II-B) y (III) reaccionan en ausencia de una base.

El proceso de condensación (V) \rightarrow (IV) puede proceder en ausencia de una base, en la presencia de bases orgánicas tal como trietilamina o diisopropiltilamina, o en la presencia de bases inorgánicas. Las bases inorgánicas incluyen fosfatos y carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, o carbonato de calcio. Se da preferencia a la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (IV) en la presencia de fosfato de potasio.

De acuerdo con una realización de la invención, el compuesto de fórmula (V) reacciona con el compuesto de fórmula (IV) en la presencia de una base, en particular en la presencia de fosfato de potasio.

De acuerdo con una realización de la invención, en la que los compuestos de las fórmulas (II-B) y (III) reaccionan con el compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (V) reaccionan con el compuesto de fórmula (IV) en una etapa única sin aislamiento del producto intermedio (V), la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base.

El procedimiento (II-B) + (III) \rightarrow (V) generalmente se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 80 °C.

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (II-B) y (III) reaccionan a una temperatura de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 80 °C.

El procedimiento (V) \rightarrow (IV) generalmente se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 60 °C a 130 °C.

De acuerdo con una realización de la invención, el compuesto de fórmula (V) reacciona con un compuesto de fórmula (IV) a una temperatura de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 60 °C a 130 °C.

De acuerdo con una realización de la invención, en la que R⁶ es un grupo amino protector escindible por ácido, tal como *tert*-butoxicarbonilo, el compuesto de fórmula (IV) obtenido en la reacción [A] o [B] reacciona con el compuesto de fórmula (I-B) mediante la adición de un ácido. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano.

En general, las sales de fórmula (I-B) se pueden transformar en las respectivas bases libre de fórmula (I-A) por cualquier vía conocida por los expertos en la técnica.

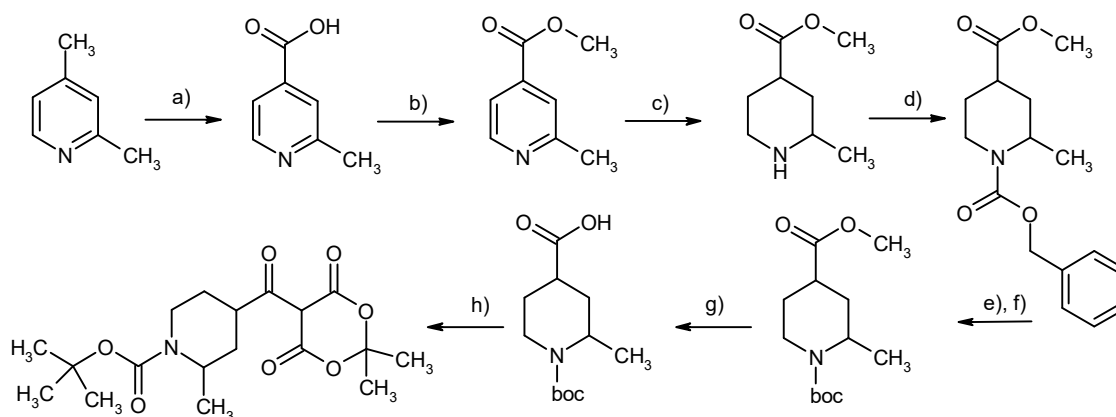
El compuesto de fórmula (I-B) puede reaccionar con el compuesto de fórmula (I-A) mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (I-B) con una base. Las bases preferidas son amoníaco, hidróxido de amonio, NaHCO₃, y Na₂CO₃. Esto también se puede obtener por un método cromatográfico adecuado usando un eluyente básico.

De acuerdo con una realización de la invención, el ácido usado para obtener el compuesto de fórmula (I-B) a partir del compuesto de fórmula (IV) se selecciona de ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido ascórbico, y ácido salicílico.

De acuerdo con una realización de la invención, en la que R⁶ no se escinde con un ácido, el compuesto de fórmula (I-A) se obtiene del compuesto de fórmula (IV) por la escisión del grupo protección de amino del compuesto de fórmula (IV) por ejemplo, por hidrogenación. Los ejemplos para esta reacción son la escisión de benciloxycarbonilo (Cbz), y de bencilo opcionalmente sustituido.

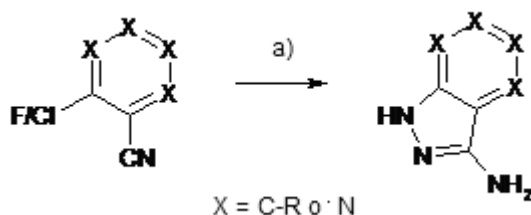
Los compuestos de las fórmulas (II-A), (III) y (II-B) están disponibles comercialmente, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos conocidos de la bibliografía o descritos en los siguientes Esquemas 3 a 7. Los Esquemas 8 y 9 se refieren a procesos para obtener los compuestos de alquilo o (hetero) arilo de los respectivos compuestos halogenados.

15 **Esquema 3: Síntesis del derivado de metilpiperidinil ácido de Meldrum**



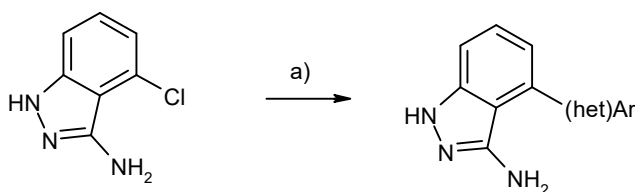
a) 2,4-lutidina, KMnO₄, agua, 80 °C; b) cloruro de tionilo, metanol, reflujo; c) AcOH, óxido de platino (IV), 20 bar, RT; d) cloroformiato de bencilo, diisopropilamina, diclorometano, RT, posteriormente separación de los estereoisómeros por cromatografía en fase quiral; e) Pd/C, H₂, etanol, RT; f) dicarbonato de di-terc-butilo, tetrahidrofurano, RT; g) hidróxido de litio, tetrahidrofurano/agua, RT; h) 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, DMAP, EDCI, diclorometano, RT.

20 **Esquema 4: Síntesis de (aza)aminoindazoles sustituidos por emdrio de SNAr o Fluoro-Ciano-Arenos con hidracina**



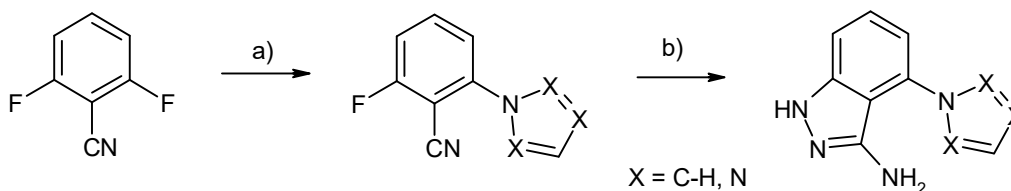
a) Hidrato de hidracina, etanol, 70 °C, 8 h.

25 **Esquema 5: Síntesis de 4-(hetero)arilaminoindazoles por medio de reacciones de Suzuki con 4-cloroaminoindazol**



a) ácido (Hetero)aril borónico o éster de ácido borónico, metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (= Precatalizador Xfos), etanol/agua/tolueno 1:1:1, solución acuosa K_3PO_4 1 M, 80 °C, 4 h.

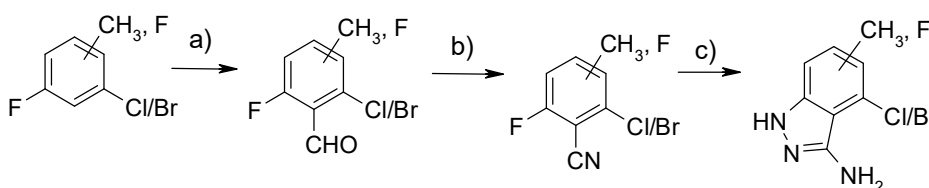
Esquema 6: Síntesis de 4-di/triazolilamioindazoles



5

a) Diazol o triazol, dimetilsulfóxido, CS_2CO_3 , 50 °C, 11 h. b) hidrato de hidracina, etanol, 70 °C, 7 h.

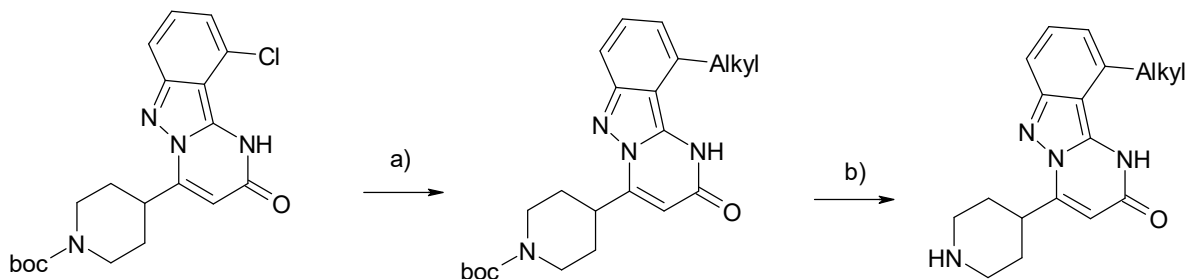
Esquema 7: Síntesis de análogos metilo y fluoro de 4-cloro y 4-bromoaminoindazoles



10

a) diisopropil amida de litio, tetrahidrofurano, dimetil formamida, -78 °C, posteriormente ácido acético, agua b) lauril sulfato de sodio, (diacetoxiyodo)benceno, acetato de amonio, agua, 70 °C, 30 min c) hidrato de hidracina, etanol, 70 °C, 7 h.

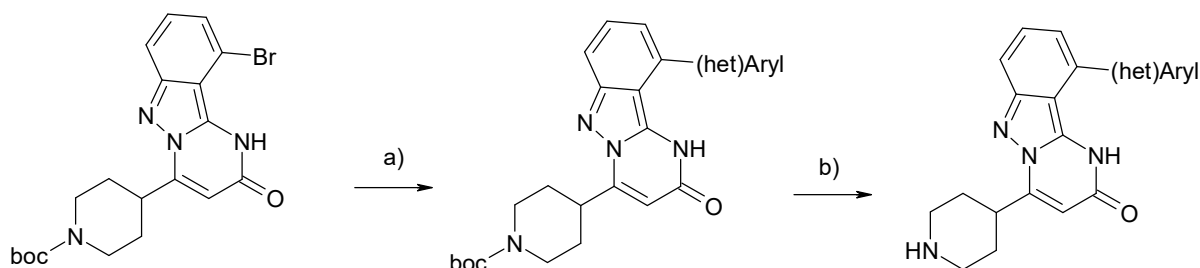
Esquema 8: Síntesis de 10-alkilindazolopirimidinonas por medio del acoplamiento de Negishi del producto intermedio de cloro



15

a) Bromuro de alquilzinc metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (= Precatalizador CFos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo(= CPhos), tetrahidrofurano, RT, 16 h. b) HCl 4 N en dioxano

Esquema 9: Síntesis de 10-(het)arilindazolopirimidinonas por medio del acoplamiento de Suzuki del producto intermedio de bromo



20

a) ácido (Hetero)aril borónico o éster de ácido borónico, metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (= Precatalizador Xfos), tetrahidrofurano, solución acuosa K_3PO_4 -1 M, 40 °C, 3 h. b) HCl 4 N en dioxano.

Explicación de las figuras:

Fig. 1: Difractograma de rayos X del acetato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

Fig. 2: Difractograma de rayos X del maleato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

5 Fig. 3: Difractograma de rayos X del sulfato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas útiles y pueden emplearse para la prevención y tratamiento de trastornos en seres humanos y animales. Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención abren una alternativa de tratamiento adicional y son, por tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención causan una inhibición de la lisis del coágulo (fibrinolisis), llevan a un aumento en la estabilidad del coágulo (firmeza del coágulo) y por lo tanto a una reducción del sangrado, nuevo sangrado y pérdida de sangre. Estos efectos se deben a la inhibición directa del plasminógeno, el precursor central de la plasmina, una serina proteasa potente implicada en la disolución de los coágulos de sangre de fibrina.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en un paciente con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes. Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos hemostáticos hereditarios o adquiridos subyacentes. Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado raros hereditarios subyacentes. Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, trastornos hemostáticos hereditarios o adquiridos, y trastornos de sangrado raros.

25 Dentro del significado de la presente invención, el término trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes comprende enfermedad de von Willebrand, trastornos plaquetarios/disfunciones como trombostenia y trombocitopenia de Glanzmann, y la deficiencia de vitamina K, deficiencia de PAI-1, hemofilia leve y moderada, incluyendo la hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B (deficiencia de factor IX), y hemofilia C (deficiencia de factor XI), portadoras sintomáticas de hemofilia y otros trastornos de sangrado hereditarios, trastornos autoinmunes que llevan a la formación de anticuerpos contra el factor de coagulación, cánceres hematológicos, enfermedades de la médula ósea, infecciones, insuficiencia renal, enfermedad hepática, medicamentos, medicamentos, que incluyen heparina, heparina de bajo peso molecular, y derivados de la cumarina, como warfarina, lesiones accidentales e intervenciones quirúrgicas que llevan a la pérdida masiva de sangre y que producen una reducción crítica del nivel de los factores de coagulación que pueden llevar a complicaciones de sangrado no quirúrgico adicionales (por ejemplo, sangrado coagulopático), síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS), caracterizado por defectos estructurales o funcionales del factor de von Willebrand (VWF) que son secundarios a trastornos autoinmunes, linfoproliferativos o mieloproliferativos, malignos, cardiovasculares, u otros.

Dentro del significado de la presente invención, el término hemofilia leve se define como un nivel de actividad de factor de coagulación del respectivo factor deficiente de 5 % a 50 % del nivel normal, el término hemofilia moderada se define como un nivel de actividad de factor de coagulación del respectivo factor deficiente de 1 % a 5 % del nivel normal.

Dentro del significado de la presente invención, el término trastornos hemostáticos hereditarios o adquiridos subyacentes se define como procedimientos patológicos que producen sangrado o coagulación anormal.

Dentro del significado de la presente invención, el término trastornos de sangrado raros hereditarios subyacentes (RBD) se define como trastornos de sangrado causados por trastornos hereditarios, que son menos comunes que, por ejemplo, hemofilia A y B o enfermedad de von Willebrand. Los trastornos de sangrado raros incluyen la deficiencia de fibrinógeno, protrombina, factores V, factores combinados V+VIII, factor VII, factor X, factor XI o factor XIII.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden utilizar en una amplia gama de afecciones s hemorrágicas, como sangrado gastrointestinal superior, hemorragias causadas por antifibrinolíticos, y las indicaciones de sangrados ginecológicos que incluyen menorragia (sangrado menstrual abundante, HMB), sangrado de placenta, hemorragia posparto y la conización del cuello del útero.

Dentro del significado de la presente invención, la menorragia se define como la pérdida de sangre menstrual de 60 ml o más por ciclo, por ejemplo de 60 a 80 ml por ciclo, en particular más de 80 ml por ciclo. Asimismo dentro del significado de la presente invención y de acuerdo con los lineamientos de National Institute for Clinical Excellence (NICE), la menorragia se define para fines clínicos como la pérdida de sangre menstrual excesiva que interfiere en calidad física, emocional, social y material de vida de la mujer, y que puede ocurrir solo o en combinación con otros síntomas.

En particular, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden usar en menorragia (sangrado menstrual abundante, HMB) causada por trastornos de sangrado subyacentes, por ejemplo trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, tal como enfermedad de von Willebrand, trastornos plaquetarios/disfunciones como trombastenia y trombocitopenia de Glantzmann, y la deficiencia de vitamina K, deficiencia de PAI-1, hemofilia leve y moderada, incluyendo la hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B (deficiencia de factor IX), y hemofilia C (deficiencia de factor XI), portadoras sintomáticas de hemofilia y otros trastornos de sangrado hereditarios, tal como la deficiencia de fibrinógeno, protrombina, factores V, factores V+VIII combinados, factor VII, factor X, factor XI, o factor XIII, trastornos autoinmunes, cánceres hematológicos, enfermedades de la médula ósea, infecciones, insuficiencia renal, enfermedad hepática, medicamentos, que incluyen heparina, heparina de bajo peso molecular, y derivados de la cumarina, como warfarina, lesiones accidentales e intervenciones quirúrgicas que llevan a la pérdida masiva de sangre y que producen una reducción crítica del nivel de los factores de coagulación y síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS).

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también se pueden usar para reducir la pérdida de sangre peri y posoperatoria y repetición del sangrado durante y después de diferentes intervenciones quirúrgicas, que incluyen cirugía cardiovascular, que incluyen cirugía de bypass de arteria coronaria, cirugía espinal, cirugía de traumatismo, trasplante, que incluyen trasplante hepático ortotópico e histerectomía, así como los requerimientos de transfusión en pacientes con o sin trastornos de la coagulación subyacentes. Además, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención pueden utilizarse para la prevención de la recurrencia del sangrado en pacientes después de cirugía menor electiva como cirugía prostática que incluye prostatectomía y cirugía prostática transuretral, cirugía ginecológica, cirugía urinaria, cirugía otorrinolaringológica (ENT) que incluye amigdalectomía y adenoidectomía, cirugía bucal y cirugía dental, en pacientes con o sin trastornos de la coagulación hereditarios o adquiridos subyacentes.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con enfermedades hepáticas, que incluyen pacientes con enfermedades hepáticas en estadio final en pacientes con o sin trastornos de sangrado subyacentes.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con traumatismo y/o hipema traumático, accidente cerebrovascular hemorrágico, leucemia promielocítica aguda, y para bloquear la proteólisis inducida por plasmina que pueden ser de relevancia biológica durante la aterotrombosis y estados inflamatorios, cáncer y otras enfermedades en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos en pacientes que incluyen enfermedad de von Willebrand, trastornos plaquetarios/disfunciones como trombastenia y trombocitopenia de Glantzmann, y la deficiencia de vitamina K, deficiencia de PAI-1, hemofilia leve y moderada, incluyendo la hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B (deficiencia de factor IX), y hemofilia C (deficiencia de factor XI), portadoras sintomáticas de hemofilia y otros trastornos de sangrado hereditarios, tal como la deficiencia de fibrinógeno, protrombina, factores V, factores V+VIII combinados, factor VII, factor X, factor XI, o factor XIII, trastornos autoinmunes, cánceres hematológicos, enfermedades de la médula ósea, infecciones, insuficiencia renal, enfermedad hepática, medicamentos, medicamentos que incluyen heparina, heparina de bajo peso molecular, y derivados de la cumarina, como warfarina, lesiones accidentales e intervenciones quirúrgicas que llevan a la pérdida masiva de sangre y que producen una reducción crítica del nivel de los factores de coagulación y síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solo como monoterapia o en combinación con otras terapias para tratar un trastorno del sangrado. Por ejemplo, la coadministración de uno o más compuestos de la invención con un factor de coagulación derivado de plasma o recombinante tales como el factor VIIa, factor VIII, factor IX o desmopresina se considera útil para el tratamiento de la hemofilia.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también se pueden usar para tratar sinovitis, en la que la sinovitis se puede asociar con daño en cartílagos y se asocia con hemartrosis en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento del sangrado nasal (epistaxis) causado por traumatismo u otras causas en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos en los pacientes.

La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.

Una realización de la presente invención también es un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades.

Una realización de la presente invención también es un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

5 Una realización de la presente invención también es un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

10 Una realización de la presente invención también es un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, que incluye cirugía otolaringológica, cardiovascular, y espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis.

15 Una realización de la presente invención también es un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, que incluye cirugía otolaringológica, cardiovascular, y espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis.

20 Una realización de la presente invención también es un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención en combinación con un auxiliar inerte, no tóxico farmacéuticamente adecuado.

25 Una realización de la presente invención también es un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención en combinación con un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados del complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ϵ -aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, píldoras de anticonceptivos orales combinados (COCPs), sistema intrauterino de progestágeno, agonistas del receptor de glucocorticoides, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs).

30 Una realización de la presente invención también es un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención como se describió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Una realización de la presente invención también es un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención como se describió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

35 Una realización de la presente invención también es un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención como se definió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

40 Una realización de la presente invención también es un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención como se definió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

50 Una realización de la presente invención también es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en seres humanos y animales usando una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención como se definió anteriormente.

55 Una realización de la presente invención también es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en seres humanos y animales usando una cantidad efectiva de al menos un compuesto de

fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención como se definió anteriormente.

Una realización de la presente invención también es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en seres humanos y animales usando una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención como se definió anteriormente, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

Una realización de la presente invención también es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en seres humanos y animales usando una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención como se definió anteriormente, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

La eficacia de los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, y del sangrado agudo y recurrente en un paciente con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal, y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis, se puede demostrar, por ejemplo, por una reducción en la pérdida de sangre (valores cuantitativos y de laboratorio), por una duración acortada de la hemorragia, por un aumento de la firmeza del coágulo, por una menor incidencia de hemorragias recurrentes, por una mejor calidad de vida, que en el caso de la menorragia se puede determinar por el Cuestionario del Impacto de la Menorragia, el número de visitas médicas, y/o por un mejor cumplimiento debido a una dosificación menos frecuente en comparación con, por ejemplo análogos de la lisina, que incluye ácido tranexámico y ácido ϵ -aminocaproico.

El compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) no necesita ser, pero opcionalmente se administra con uno o más agentes utilizados actualmente para prevenir o tratar el trastorno en cuestión. La cantidad efectiva de tales otros agentes depende de la cantidad de compuesto de la invención presente, el tipo de trastorno o tratamiento. Estos se utilizan generalmente en las mismas dosis y con vías de administración como las usadas anteriormente en la presente o aproximadamente de 1 a 99 % de las dosis empleadas hasta ahora. La presente invención se refiere además a los medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención y una o más sustancias activas adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados, se pueden citar por ejemplo y preferentemente:

Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados del complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ϵ -aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, píldoras de anticonceptivos orales combinados (COCPs), sistema intrauterino de progestágeno, agonistas del receptor de glucocorticoides, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs).

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en una combinación con el factor de coagulación comúnmente conocido como Factor VIII, cualquiera de sus derivados, muteínas o conjugados.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en una combinación con el factor de coagulación comúnmente conocido como Factor IX, cualquiera de sus derivados, muteínas o conjugados.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en una combinación con el factor de coagulación comúnmente conocido como Factor VIIa, cualquiera de sus derivados, muteínas o conjugados.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en una combinación con concentrados del complejo de protrombina activada (aPCCs) o concentrados de

complejo de protrombina (PCCs).

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en una combinación con agentes antifibrinolíticos tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, ácido ϵ -aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, y ácido tranexámico.

- 5 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en una combinación con desmopresina.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en una combinación con danazol.

- 10 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en combinación con píldoras de anticonceptivos orales combinados (COCPs) tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, combinaciones de un estrógeno, por ejemplo el estrógeno sintético etinilestradiol o los estrógenos naturales estradiol y derivados de estradiol, preferentemente éster de estradiol, tal como valerato de estradiol e hidrato de estradiol, y un gestágeno por ejemplo progesterona, trimegestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, nestorona, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, etonogestrel (3-Ketodesogestrel), acetato de nomegestrol (NOMAC), acetato de noretisterona (NETA), drospirenona, gestodeno, dienogest, acetato de noretindrona, danazol, norgestrel, y tanaproget.
- 15

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en combinación con dispositivos intrauterinos, que incluye dispositivos intrauterinos impregnado con progestina, por ejemplo, sistema intrauterino de levonorgestrel LNG-IUS.

- 20 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de glucocorticoide, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, cortisol, cortisona, hidrocortisona, prednisona, metil-prednisolona, prednilideno, deflazacort, flucortolona, triamcinolona, dexametasona o betametasona.

- 25 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), tal como a modo de ejemplo y preferentemente ácido acetilsalicílico, diclofenac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, y naproxeno

- 30 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en combinación con analgésicos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente, acetaminofeno, acetanilida, ácido aminobenzoico, antipirina, salicilato de calcio o colina, codeína, fenatecina, citrato de feniltoloxamina, salicilamida, salicilato de sodio, y el para-aminobenzoato de sodio.

- 35 Una realización de la invención también es un medicamento, que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definió anteriormente en combinación con a ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados del complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCCs), ácido ϵ -aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, tratamientos hormonales, que incluye píldoras de anticonceptivos orales combinados (COCPs), sistema intrauterino de progestágeno, agonistas del receptor de glucocorticoides, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs).

- 40 Una realización de la invención también es un medicamento como se definió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, traumatismo, cirugía, accidente cerebrovascular, menorragia, que incluye sangrado menstrual abundante en mujeres con trastornos de sangrado subyacentes, hemorragia posparto, enfermedades hepáticas, y angioedema hereditario.

- 45 Una realización de la invención también es un un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, traumatismo, cirugía, accidente cerebrovascular, menorragia, que incluye sangrado menstrual abundante en mujeres con trastornos de sangrado subyacentes, hemorragia posparto, enfermedades hepáticas, y angioedema hereditario en seres humanos y animales usando una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definió anteriormente o un medicamento como se definió anteriormente.

- 50 La presente invención se refiere además a medicamentos que contienen al menos compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención, generalmente junto con uno o más auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y su uso para los fines mencionados anteriormente.

- 55 Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención pueden ser efectivos después de la administración sistémica y/o local. Para este propósito se pueden aplicar de una manera adecuada, por ejemplo por administración oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u tica como implante o stent.

Para estas vías de aplicación, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de dosis adecuadas.

5 Las formas de dosis funcionan de acuerdo con la técnica anterior, para la liberación rápida y/o modificada de los compuestos de acuerdo con la invención, que contienen los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo con revestimientos entéricos o revestimientos de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), pastillas revestidas de azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, 10 suspensiones, aerosoles o soluciones, son adecuados para la administración oral.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o que incluye la absorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las preparaciones para inyección e infusión en forma de 15 soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles son adecuados, entre otros, como formas de dosis para aplicación parenteral. La administración intravenosa se puede producir por ejemplo, mediante la administración de un bolo o mediante infusión continua.

Las formas farmacéuticas inhalatorias (que incluyen inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para aplicación lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para 20 agitar), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvoreo, implantes o stents, por ejemplo, son adecuadas para otras vías de administración.

En una realización, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden administrar en la forma de gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado 25 nasal agudo y recurrente en los pacientes, en particular en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

En una realización, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden administrar en la forma de parches sumergidos con los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención y se aplican en la herida para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en los pacientes, en particular en los 30 pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes. En una realización, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en forma intramuscular, rectal o transvaginal para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con traumatismo y otras formas de sangrado agudo, en particular en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

En una realización, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran en la forma de a se administran en forma de enjuagar y tragar o una pastilla para el tratamiento y/o profilaxis del sangrado bucal 35 aguda y recurrente en pacientes, en particular en pacientes con trastornos hereditarios o adquiridos sangrado subyacentes. Una vía de administración de enjuagar y tragar de la administración se define como la administración de una sustancia líquida a la mucosa oral mediante el enjuague del fármaco dentro de la boca durante una cierta cantidad de tiempo, posteriormente se deja para ser tragado. La acción del fármaco es tópica y sistémica.

40 Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención también se pueden usar *en vitro* o *ex vivo* para inhibir la fibrinólisis, por ejemplo, para ensayos *in vitro/ex vivo*, para inhibir la fibrinólisis en los productos de sangre y plasma, para pretratar catéteres y otros dispositivos y equipos medicinales, para revestimientos superficiales o en muestras biológicas.

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de dosis 45 anteriormente mencionados. Esto puede ocurrir de una manera conocida per se mediante la mezcla con auxiliares, no tóxicos, inertes farmacéuticamente adecuados. Estos auxiliares incluyen, entre otros, portadores (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, 50 antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

Una realización de la invención son composiciones farmacéuticas que comprende al menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención, preferentemente junto con al menos un auxiliar inerte, no tóxico farmacéuticamente adecuado, y el uso de estas composiciones farmacéuticas para los fines citados anteriormente.

55 Para la prevención o tratamiento de la enfermedad, la dosis apropiada de un compuesto de la invención (cuando se usa solo o en combinación con otros agentes) dependerá del tipo de enfermedad por tratar, el tipo de compuesto, la gravedad y curso de la enfermedad, si el compuesto se administra con propósitos preventivos o terapéuticos, terapia previa, el historial clínico del paciente y la respuesta al compuesto, y el criterio del médico tratante. El compuesto se

5 administra convenientemente al paciente de una vez o durante una serie de tratamientos. De acuerdo con el tipo y gravedad de la enfermedad, aproximadamente 0,1 µg/kg a 100 mg/kg del compuesto es una dosis candidata inicial para la administración al paciente, ya sea por ejemplo, mediante una o más administraciones separadas, o mediante infusión continua. Una dosis diaria típica puede variar de aproximadamente 0,1 µg/kg a 100 mg/kg o más, de acuerdo con los factores mencionados anteriormente. Para administraciones repetidas durante varios días o más, de acuerdo con la afección, el tratamiento se mantiene hasta que se produce una supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Se puede administrar una dosis de carga inicial más alta, seguida de una o más dosis bajas. Sin embargo, puede ser útil otro régimen de dosis. El progreso de esta terapia se controla fácilmente mediante técnicas y ensayos convencionales.

10 En general, se ha comprobado como ventajoso, en el caso de administración parenteral, administrar cantidades de aproximadamente 2 a 300 mg/kg de peso corporal cada 24 horas para obtener resultados efectivos. Para la aplicación oral, la dosis es de aproximadamente de 2 a 600 mg/kg de peso corporal cada 24 horas.

15 De acuerdo con una realización adicional, se ha comprobado como ventajoso, en el caso de administración oral o parenteral, administrar cantidades en un intervalo de 0,1 a 300 o de 0,5 a 50 o de 1 a 50 o de 2 a 10 mg/kg de peso corporal cada 24 horas para obtener resultados efectivos.

20 Sin embargo, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades indicadas, a saber, de acuerdo con el peso corporal, vía de administración, la respuesta individual al principio activo, tipo de preparación y punto o intervalo de tiempo cuando se produce la aplicación. En consecuencia, en algunos casos puede ser suficiente utilizar menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se debe sobrepasar el límite superior indicado. Cuando se aplican cantidades mayores, puede ser recomendable distribuirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

25 De acuerdo con una realización adicional, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran por vía oral una, dos o tres veces por día. De acuerdo con una realización adicional, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran por vía oral una vez o dos veces por día. De acuerdo con una realización adicional, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran por vía oral una vez por día. Para la administración oral, se puede usar una forma de dosis de liberación rápida o liberación modificada.

30 De acuerdo con una realización adicional, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran por vía oral una vez o dos veces o tres veces por día en 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 o 8 o 9 o 10 días por mes. De acuerdo con una realización adicional, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran por vía oral una vez o dos veces o tres veces por día en 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 o 8 o 9 o 10 días consecutivos por mes. De acuerdo con una realización adicional, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran por vía oral una vez o dos veces o tres veces por día en 3 o 4 o 5 o 6 o 7 días por mes. De acuerdo con una realización adicional, los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se administran por vía oral una vez o dos veces o tres veces por día en 3 o 4 o 5 o 6 o 7 días consecutivos por mes.

Los siguientes ejemplos prácticos explican la invención. La invención se limita a los ejemplos.

Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique de otro modo; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, relaciones de dilución y concentraciones para las soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

40 A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

[α]	valor de rotación específico
AcOH	ácido acético
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
br.	señal ancha (patrón de acoplamiento de RMN)
CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
Conc.	concentrado
CPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(<i>N,N</i> -dimetilamino)-1,1'-bifenilo
δ	Desplazamiento de RMN en ppm
d	doblete (patrón de acoplamiento de RMN)

DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropil etil amina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	Clorhidrato de <i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	ionización por electroaspersión (MS)
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa
HATU	3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
HOBt	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC-MS	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa
m	múltiple (patrón de acoplamiento de RMN)
MS	espectrometría de masa
MTBE	éter <i>tert</i> -butil metílico
RMN	resonancia nuclear magnética
q	cuarteto (patrón de acoplamiento de RMN)
R _t	tiempo de retención
RT	temperatura ambiente
s	singlete (patrón de acoplamiento de RMN)
t	tripleto (patrón de acoplamiento de RMN)
TFA	ácido trifluoroacético
UV	ultravioleta
WL	longitud de onda
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil

HPLC preparativa

Procedimiento 1A

Columna: Chromatorex C18 48 µm 100x30 5 µm, Flujo: 50 ml/min, Eluyente: A: acetonitrilo B: agua/ácido fórmico 0,1 %, Gradiente 20 % A → 90 % A

5 **Procedimiento 2A**

Columna: Xbridge 100x30 5µm, Flujo: 50 ml/min, Eluyente: A: acetonitrilo B: agua/0,2 % amoníaco, Gradiente 10 % A → 95 % A

Procedimientos LC-MS:

Procedimiento 1B

- 10 Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml 99 % HCOOH, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml 99 % HCOOH; gradiente: 0,0 min 90 % A → 1,2 min 5 % A → 2,0 min 5 % A; horno: 50 °C; flujo: 0,40 ml/min; Detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 2B

Instrumento MS: Waters (Micromass) QM; Instrumento HPLC: Agilent 1100 series; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0x50mm 3,5 µm; Eluyente A: 1 l agua + 0,01 mol carbonato de amonio, eluyente B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98 % A → 0,2 min 98 % A → 3,0 min 5 % A → 4,5 min 5 % A ; Horno: 40 °C; Flujo: 1,75 ml/min; Detección UV: 210 nm

5 Procedimiento 3B

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; Columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 x 1 mm; Eluyente A: 1 l Wasser + 0,5 ml 50 % ácido fórmico, Eluyente B: 1 l Acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico 50 %; Gradiente: 0,0 min 97 % A → 0,5 min 97 % A → 3,2 min 5 % A → 4,0 min 5 % A Horno: 50 °C; Flujo: 0,3 ml/min; Detección UV: 210 nm.

10 Procedimiento 4B

Instrumento MS: Waters (Micromass) ZQ; Instrumento HPLC: Agilent 1100 Series; Columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0x50mm 3,5-Micron; Eluyente A: 1 L agua + 0,01 mol carbonato de amonio, Eluyente B: 1 L acetonitrilo; Gradiente: 0,0 min 98 % A → 0,2min 98 % A → 3,0 min 5 % A → 4,5 min 5 % A; Horno: 40 °C; Flujo: 1,75 ml/min; Detección UV: 210 nm

15 Procedimiento 5B

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 30 x 2 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml 99 % ácido fórmico, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml 99 % ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90 % A → 1,2 min 5 % A → 2,0 min 5 % A horno: 50 °C; flujo: 0,60 ml/min; Detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 6B

20 Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml 99 % ácido fórmico, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml 99 % ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95 % A → 6,0 min 5 % A → 7,5 min 5 % A horno: 50 °C; flujo: 0,35 ml/min; Detección UV: 210 – 400 nm.

Procedimiento 7B

25 Instrumento MS: Waters (Micromass) QM; Instrumento HPLC: Agilent 1100 Series; Columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0x50mm 3,5-Micron; Eluyente A: 1 L agua + 0,01 mol carbonato de amonio, Eluyente B: 1 L acetonitrilo; Gradiente: 0,0 min 98 % A → 0,2min 98 % A → 3,0 min 5 % A → 4,5 min 5 % A ; Horno: 40 °C; Flujo: 1,75 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8B

30 Instrumento: Agilent MS Quad 6150;HPLC: Agilent 1290; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 2,1 mm; Eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml 99 % ácido fórmico, Eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml 99 % ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 90 % A → 0,3 min 90 % A → 1,7 min 5 % A → 3,0 min 5 % A Horno: 50 °C; Flujo: 1,20 ml/min; Detección UV: 205 – 305 nm.

Separación preparativa de diastereómeros:

Procedimiento 1C

35 Fase: Chiracel OD-H, 5 µm 25 mm x 50 mm, eluyente: CO₂/metanol 81:19; presión: 135 bar, temperatura del eluyente: 38 °C; temperatura del ciclón: 40 °C, presión del ciclón: 24 bar, flujo:200 g/min; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2C

Fase: Daicel AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/etanol 7/3; temperatura: 25 °C; flujo:20 ml/min; Detección UV: 230 nm.

40 Procedimiento 3C

Fase: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/etanol 6:4; temperatura: 25 °C; flujo:15 ml/min; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 4C

45 Fase: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm 250 mm x 30 mm, eluyente: iso-hexano/isopropanol 1/1; temperatura: 25 °C; flujo: 35 ml/min; Detección UV: 230 nm.

Procedimiento 5C

Fase: Daicel Chiralpak AS-H 5 µm 25 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano/ etanol 70:30; temperatura: 25 °C; flujo:20

ml/min; Detección UV: 220 nm.

Separación preparativa de enantiómeros:

Procedimiento 1D

5 Fase: Daicel Chiralpak IC, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/isopropanol 70:30; temperatura: 30 °C; flujo: 20 ml/min; Detección UV: 230 nm.

Separación analítica de diastereómeros:

Procedimiento 1E

Fase: 250 mm x 4,6 mm Chiracel OD-H 5 µm, eluyente: metanol, temperatura: 35 °C, flujo: 4 ml/min, Detección UV: 210 nm

10 Procedimiento 2E

Fase: 250 mm x 4,6 mm Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, eluyente: iso-hexano/etanol 1/1, temperatura: 30 °C, flujo: 1,0 ml/min; Detección UV: 220 nm

Procedimiento 3E

15 Fase: 250 mm x 4,6 mm Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm, eluyente: iso-hexano/etanol/TFA/H₂O 60 %/40 %/0,2 %/1 %, temperatura: 40 °C, flujo: 1,0 ml/min; Detección UV: 220 nm

Procedimiento 4E

Fase: 250 mm x 4,6 mm Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm, eluyente: iso-hexano/2-propanol 1/1, temperatura: 30 °C, flujo: 1,0 ml/min; Detección UV: 220 nm

Procedimiento 5E

20 Fase: Daicel Chiralpak AS-H 5 µm 25 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/ etanol 70:30; temperatura: 30 °C, flujo: 1 ml/min, Detección UV: 220 nm

Separación analítica de enantiómeros:

Procedimiento 1F

25 Fase: 250 mm x 4,6 mm Daicel Chiralpak AY-H 5 µm, eluyente: iso-hexano/etanol 9/1, temperatura: 45 °C, flujo: 1,0 ml/min; Detección UV: 220 nm

Procedimientos de GC-MS:

Procedimiento 1G

30 Instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; Columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; Flujo de helio constante: 1,20 ml/min; Horno: 60 °C; Entrada: 220 °C; Gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (retención durante 3,33 min).

Procedimiento 2G

Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; Columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; Flujo de helio constante: 1,20 ml/min; Horno: 60 °C; Entrada: 220 °C; Gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (retención durante 3,33 min).

35 **Otros comentarios**

Instrumento de Microondas: Biotage Initiator

Materiales de partida y productos intermedios:

Procedimientos generales:

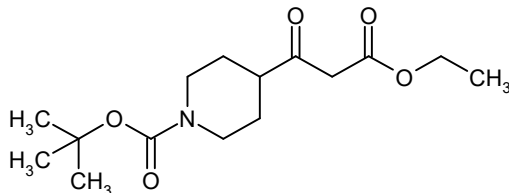
Procedimiento general 1A: Condensación de (aza)aminoindazoles en condiciones estándares.

40 Una mezcla de 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 eq) y el correspondiente (aza)aminoindazol (1 eq.) en acetonitrilo se agitó a 60 °C hasta que HPLC y/o LC-MS indicó consumo completo del material de partida. Después de evaporar el disolvente al vacío el producto bruto se disolvió en 1-metoxi-2-propanol y posteriormente se añadió fosfato de potasio (2 eq) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C

hasta el consumo completo del producto intermedio. El desarrollo se describe individualmente para cada ejemplo.

Ejemplo 1A

4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

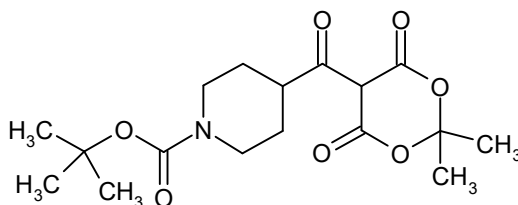


- 5 A una solución de ácido boc-isonipecótico (150 g, 654 mmol) en tetrahidrofurano (2100 ml) se añadió di-1*H*-imidazol-1-ilmetanona (159 g, 981 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (40,0 g, 327 mmol) a RT. La mezcla se agitó a RT durante 15 h (PRECAUCIÓN: desarrollo de gas moderado). En un segundo matraz, una suspensión de 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio (200 g, 1,18 mol) y dicloruro de magnesio (112 g, 1,18 mol) en tetrahidrofurano (2100 ml) se calentó a 50 °C durante 15 h. La suspensión caliente resultante se añadió lentamente al primer matraz bajo
- 10 agitación extendida. La mezcla resultante se agitó a RT durante 20 h. El tetrahidrofurano se evaporó al vacío, se añadieron agua (1500 ml) y acetato de etilo (1500 ml). La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió HCl acuoso 3 N hasta que se obtuvo pH 1. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso 10 % (750 ml) y NaCl acuoso 10 % (750 ml), se secaron en sulfato de magnesio, filtraron y evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (182 g, 505 mmol) en una
- 15 pureza de 83 %.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,00$ min, MS (ESIPos): $m/z = 300$ [M+H]⁺

Ejemplo 2A

4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

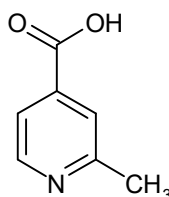


- 20 A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonilo)piperidin-4-carboxílico (10 g, 43,6 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (6,9 g, 47,98 mmol) en 100 ml diclorometano se añadió 4-dimetilaminopiridina (8,0 g, 65,42 mmol). Después de enfriar la mezcla a 0 °C se añadió en porciones clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,7 g, 61,1 mmol) y posteriormente la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se trató con 50 ml de agua y posteriormente las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con HCl 1 M, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (14 g, 86 % teórico).
- 25

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,10$ min, MS (ESIPos): $m/z = 354$ [M-H]⁻

Ejemplo 3A

Ácido 2-metilisonicotínico



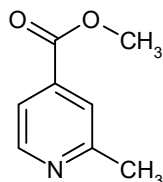
- 30 A una solución de 2,4-lutidina (280 g, 2,61 mol) en agua (3,0 l) a 80 °C se añadió permanganato de potasio (826 g, 5,23 mol) en pequeñas porciones durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de gel de sílice y posteriormente el filtrado se evaporó al vacío hasta obtener un volumen de aproximadamente de 20 ml. Posteriormente la solución se trató con HCl 37 % (450 ml) hasta que se obtuvo un pH 3-

4. La solución se mantuvo 1 h a 0 °C y posteriormente el sólido resultante se filtró, se lavó con agua a 0 °C y finalmente se secó al vacío durante la noche sobre pentóxido de fósforo para producir el producto del título (130 g, 36 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 3B): $R_t = 0,20$ min, MS (ESIPos): $m/z = 138$ [M+H]⁺

Ejemplo 4A

5 2-Metilisonicotinato de metilo

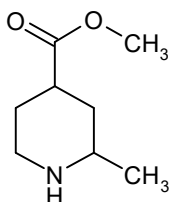


10 A metanol (1,54 l) a -10 °C se añadió lentamente cloruro de tionilo (401 g, 3,37 mol) y la solución se agitó 10 minutos a 0 °C. Posteriormente se añadió ácido 2-metilisonicotínico (154 g, 1,20 mol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo temperatura durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío, posteriormente se diluyó en acetato de etilo y finalmente se trató con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio 10 % hasta obtener un pH 7. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas recolectadas se secaron en sulfato de magnesio, se evaporaron bajo sequedad al vacío. El producto bruto se usó en la próxima etapa sin purificación adicional (113,0 g, 48 % teórico), 72 % de pureza).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,43$ min, MS (ESIPos): $m/z = 152$ [M+H]⁺

15 **Ejemplo 5A**

2-Metilpiperidin-4-carboxilato de metilo

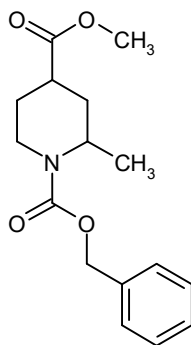


20 Al ácido acético (700 ml) se añadieron 2-metilisonicotinato de metilo (79 g, 523 mmol) y óxido de platino (IV) (7,83 g, 34,5 mmol). La mezcla se hidrogenó en el autoclave a RT y 20 bar durante dos días. Después de este momento se añadió nuevamente óxido de platino (IV) (5,00 g, 22,2 mmol) y la mezcla se hidrogenó durante dos días más a RT y 20 bar. Después de la filtración del catalizador el filtrado se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,15$ min, MS (ESIPos): $m/z = 158$ [M+H]⁺

Ejemplo 6A

25 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de (-)-Cis-1-bencil 4-metilo y 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de (+)-Cis-1-bencil 4-metilo



A una solución de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (138 g, 394 mmol) en diclorometano (620 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletamina (331 g, 2,56 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C y posteriormente se añadió lentamente cloroformiato

de bencilo (80,6 g, 473 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min a RT y posteriormente se añadió agua en la mezcla. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo 8/2 y finalmente los estereoisómeros se separaron por cromatografía en fase quiral (Procedimiento 1D) para producir los compuestos del título en forma enantioméricamente pura.

2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de (-)-*Cis*-1-bencil 4-metilo:

Rendimiento: (26,7 g, 23 % teórico)

HPLC (Procedimiento 1F): $R_t = 14,48$ min

10 $[\alpha]_D^{23} = -54,2$ (c 0,9, acetonitrilo)

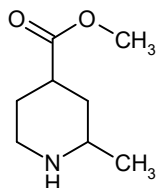
2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de (+)-*Cis*-1-bencil 4-metilo:

Rendimiento: (23,3 g, 20 % teórico)

HPLC (Procedimiento 1F): $R_t = 11,21$ min

$[\alpha]_D^{23} = +60,0$ (c 0,365, acetonitrilo)

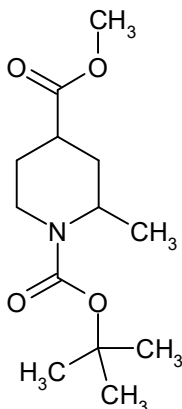
15

Ejemplo 7A2-metilpiperidin-4-carboxilato de *Cis*-metilo

- 5 Una solución de 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de (-)-*cis*-1-bencil 4-metilo (25,00 g, 85,8 mmol) en etanol (250 ml) se trató con paladio en carbón 10 % (1,83 g, 1,72 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a presión normal y RT durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó y secó al vacío para producir el compuesto del título (13,95 g, 96 % teórico).

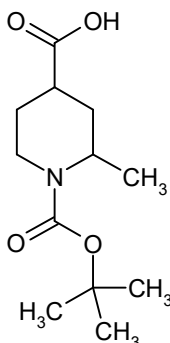
LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,15$ min, MS (ESIPos): $m/z = 158$ [M+H]⁺**Ejemplo 8A**

- 10 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de *Cis*-1-*terc*-butil 4-metilo



- 15 A una solución de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de *cis*-metilo obtenida en el ejemplo 7A (12,95 g, 82,34 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) bajo atmósfera de argón se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (21,58 g, 98,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío y el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se trató con una solución acuosa de ácido cítrico 10 %. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 10 %, con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para producir el compuesto del título (27,16 g, 96 % teórico), 75 % puro de acuerdo con RMN). El producto bruto se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

- 20 MS (ESIPos): $m/z = 258$ [M+H]⁺

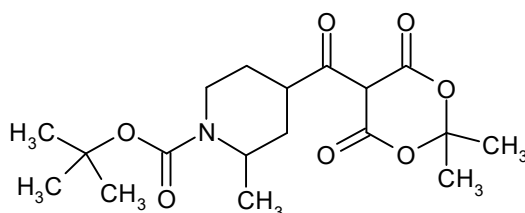
Ejemplo 9AÁcido *Cis*-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

5 A una solución de 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de *cis*-1-*terc*-butil 4-metilo obtenida en el ejemplo 8A) (27,16 g, 79,16 mmol, 75 % de pureza) en una mezcla de tetrahidrofurano (250 ml) y agua (125 ml) se añadió hidróxido de litio (10,1 g, 422 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a RT. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó en agua y acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se trató con HCl 37 % hasta obtener pH 4 y posteriormente se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (18,4 g, 95 % teórico).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,27 (bs, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,04 (d, 3H).

Ejemplo 10A

10 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (-)-*Cis*-*terc*-butilo



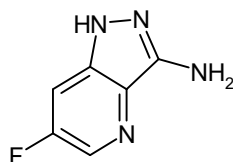
15 A una solución de ácido *cis*-1-(*terc*-butoxicarbonilo)-2-metilpiperidin-4-carboxílico obtenida en el ejemplo 9A(17,3 g, 71,0 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (11,3 g, 78,0 mmol) en diclorometano (190 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridin (13,1 g, 107 mmol). Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadió en porciones clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (19,13 g, 100,0 mmol) y posteriormente la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se trató con agua y posteriormente las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (20,8 g, 79 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): R_t = 1,16 min, MS (ESIPos): m/z = 370 [M+H] $^+$

20 $[\alpha]^{20} = -71,36$ (c. 0. 625, metanol) WL=589 nm

Ejemplo 11A

6-Fluoro-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-amina



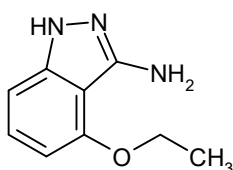
25 A una solución de 3,5-difluoro-2-piridincarbonitrilo (2,00 g 14,3 mmol, 1 eq) en etanol (36 ml) se añadió hidrato de hidracina (1,04 ml, 21,4 mmol, 1,5 eq) a RT. La mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar a RT, la suspensión resultante se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo (20 ml), se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo (5 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título 6-fluoro-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-amina (0,56 g, 80 % de pureza, 80 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): R_t = 1,10 min, MS (ESIPos): m/z = 153 [M+H] $^+$

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11,75 (br. s, 1H), 8,26 (dt, 1H), 7,58 (dd, 1H), 5,47 (br. s, 2H).

Ejemplo 12A

4-Etoxi-1*H*-indazol-3-amina



A una solución de 2-etoxi-6-fluorobenzonitrilo (2,00 g, 12,1 mmol, 1 eq) en etanol (30 ml) se añadió hidrato de hidracina

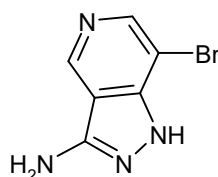
- 5 (0,884 ml, 18,1 mmol, 1,5 eq) a RT. La mezcla se calentó a 70 °C durante 30 h. Después de enfriar a RT, agua (20 ml) se añadió, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron MgSO₄, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se trituró con MTBE (10 ml), se filtró y el residuo se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título 4-etoxi-1*H*-indazol-3-amina (1,01 g, 47 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,76$ min, MS (ESIPos): $m/z = 178$ [M+H]⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,36$ (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 1,41 (t, 3H).

Ejemplo 13A

- 10 7-Bromo-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amina

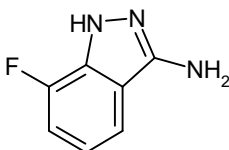


Una solución de 3,5-dibromopiridin-4-carbonitrilo (2,10 g, 8,02 mmol) y hidrato de hidracina (0,90 g, 17,6 mmol) en etanol (18 ml) se calentó en un microondas a 125 °C durante 1 h. El precipitado se recolectó y lavó con una mezcla de éter de petróleo y etanol para obtener el compuesto del título (1,27 g, 72 % teórico).

- 15 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,37$ min, MS (ESIPos): $m/z = 213$ [M+H]⁺

Ejemplo 14A

7-Fluoro-1*H*-indazol-3-amina

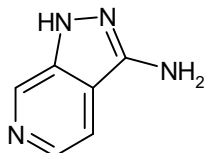


- 20 2,3-Difluorobenzonitrilo (1,00 g, 7,19 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,54 g, 10,7 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 16 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (0,98 g, 91 % teórico)

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,45$ min, MS (ESIPos): $m/z = 152$ [M+H]⁺

- 25 **Ejemplo 15A**

1*H*-Pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina

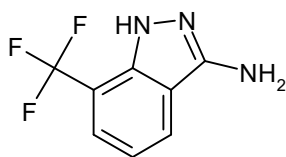


- 30 3-Fluoro-isonicotinonitrilo (0,50 g, 4,10 mmol) se disolvió en etanol (8 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,31 g, 6,1 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 16 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío y se secó para producir el compuesto del título (0,66 g, 100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 0,51$ min, MS (ESIPos): $m/z = 135$ [M+H]⁺

Ejemplo 16A

7-(Trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina

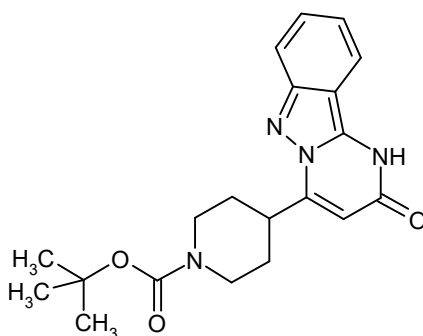


2-Fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (1,00 g, 5,29 mmol) se disolvió en etanol (11 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,40 g, 7,9 mmol). Después de agitar a reflujo durante 16 h, la mezcla se enfrió a RT, se concentró al vacío y se secó para producir el compuesto del título (1,07 g, 100 % teórico).

- 5 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,74$ min, MS (ESIPos): $m/z = 202$ [M+H]⁺

Ejemplo 17A

4-(4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

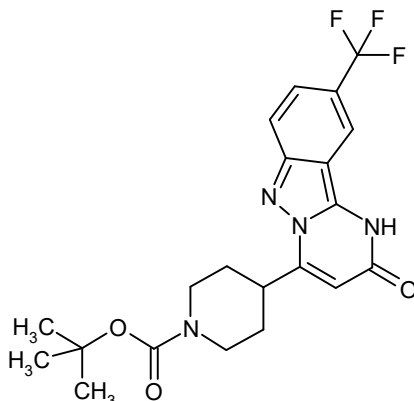


- 10 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 5,01 mmol, 1 eq), 1*H*-indazol-3-amina (1,00 g, 7,52 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (2,13 g, 10,0 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (15 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se neutralizó (pH 6-7) mediante la adición de HCl 1 N, se diluyó con agua (60 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2x, 100 ml y 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo (5 ml).
- 15 El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (8 ml) y se secó durante 2 h a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (239 mg, 13 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,98$ min, MS (ESIPos): $m/z = 369$ [M+H]⁺

Ejemplo 18A

4-[2-oxo-9-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

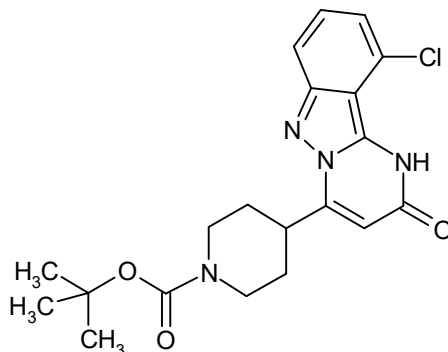


- 20 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 81 % de pureza, 1,22 mmol, 1 eq), 5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (245 mg, 1,22 mmol, 1,0 eq) y fosfato de potasio (517 mg, 2,43 mmol, 2 eq) se suspendieron en dioxano (4,3 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió otro 1 eq de 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y la mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. Nuevamente, se añadió 1 eq de 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y la mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. El
- 25

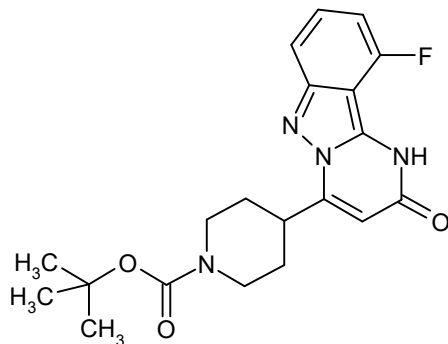
ES 2 732 305 T3

5 disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2x, 50 ml y 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con hidróxido de amonio acuoso y acetonitrilo, se evaporaron al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (47 mg, 9 % teórico) como sólido.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,17$ min, MS (ESIPos): $m/z = 437$ [M+H]⁺

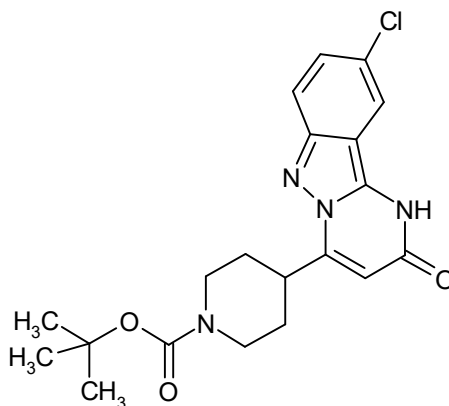
Ejemplo 19A4-(10-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,11 g, 30,4 mmol, 1,5 eq), 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (3,4 g, 20,3 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (8,61 g, 40,6 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (70 ml) y se dividieron en siete viales de microondas de 20 ml. Los viales se taparon y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Otro 1,5 eq de 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se añadió en 1-metoxi-2-propanol (2 ml para cada vial), y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min nuevamente. Después de enfriar a RT, las suspensiones combinadas se evaporaron al vacío, se diluyó con agua (150 ml), se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (2x, 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 100 ml) y salmuera (50 ml) y se evaporaron al vacío. El residuo parcialmente cristalino se trituró con acetato de etilo (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo (20 ml) y acetonitrilo (10 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (2,63 g, 96 % de pureza, 31 % teórico).
- 15 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,12$ min, MS (ESIPos): $m/z = 403$ [M+H]⁺

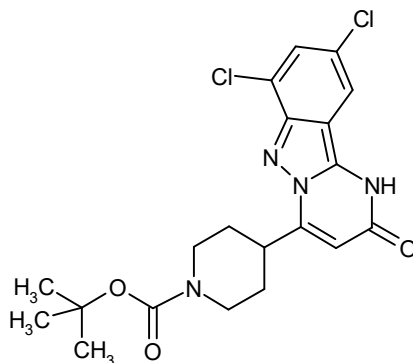
Ejemplo 20A4-(10-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 20 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,66 g, 2,2 mmol, 1 eq), 4-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 3,31 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (0,936 g, 4,41 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (9 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (15 ml), se neutralizó (pH 5-6) mediante la adición de HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (2x, 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con agua (30 ml), se filtró y el residuo se resuspendió en acetonitrilo (30 ml). El precipitado se filtró,
- 25 se lavó con acetonitrilo (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (62 mg, 7 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,02$ min, MS (ESIPos): $m/z = 387$ [M+H]⁺

Ejemplo 21A4-(9-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

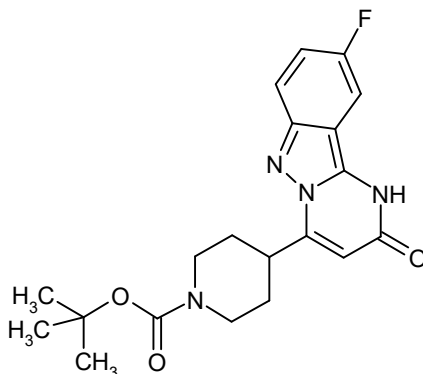
5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 81 % de pureza, 1,22 mmol, 1 eq), 5-cloro-1*H*-indazol-3-amina (204 mg, 1,22 mmol, 1,0 eq) y fosfato de potasio (517 mg, 2,43 mmol, 2 eq) se suspendieron en dioxano (4,3 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió otro 1 eq de 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y la mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x, 50 ml y 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con hidróxido de amonio acuoso y el acetonitrilo se evaporó al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (30 mg, 6 % teórico) como sólido.

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,97$ min, MS (ESIPos): $m/z = 403$ [M+H]⁺15 **Ejemplo 22A**4-(8,10-dicloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

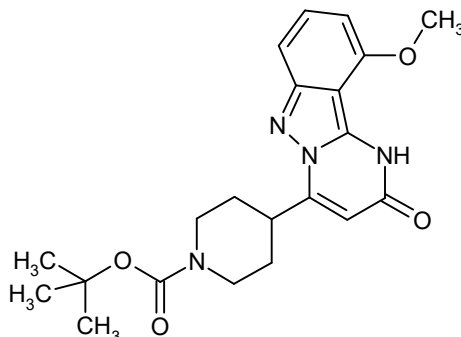
20 4-(4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,136 mmol) y *N*-clorosuccinimida (27 mg, 0,204 mmol) se disolvieron en DMF (1,5 ml) en un 5 ml vial de microondas. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con hidróxido de amonio acuoso y el acetonitrilo se evaporó al vacío. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (10 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (17,3 mg, 29 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,22$ min, MS (ESIPos): $m/z = 437$ [M+H]⁺

25

Ejemplo 23A4-(9-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

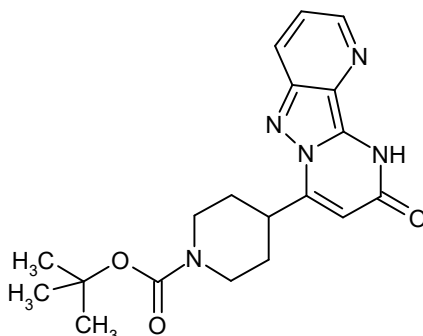
- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (264 mg, 0,882 mmol, 1 eq), 5-fluoro-1*H*-indazol-3-
 amina (200 mg, 1,32 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (374 mg, 1,76 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-
 propanol (2,6 ml) en a vial de microondas. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante
 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml), se neutralizó (pH 5-6) mediante la adición
 de HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (2x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. El
 10 residuo se trituró con acetonitrilo (10 ml). El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (2 ml) y se secó durante 2 h a
 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (61,3 mg, 18 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,02$ min, MS (ESIPos): $m/z = 387$ [M+H]⁺**Ejemplo 24A**4-(10-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-metoxi-1*H*-indazol-3-
 amina (363 mg, 2,23 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 10,2 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-
 propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C
 durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml), se neutralizó (pH 5-6) mediante
 la adición de HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con
 20 salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por
 HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con hidróxido de
 amonio acuoso y el acetonitrilo se evaporó al vacío. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (10
 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (128 mg, 14 % teórico) como
 sólido amarillo claro.
- 25 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,04$ min, MS (ESIPos): $m/z = 399$ [M+H]⁺

Ejemplo 25A

4-(9-oxo-9,10-dihidropirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

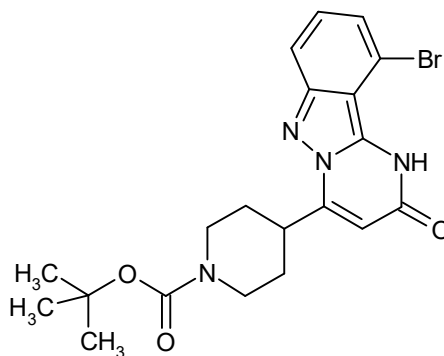


5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (49 mg, 0,497 mmol, 1 eq), 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-
amina (100 mg, 0,745 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (210 mg, 0,993 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-
propanol (1,5 ml) en un vial de microondas. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante
15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml), neutralizó (pH 5-6) mediante la adición de
10 HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (2x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. El
residuo se trituró con agua (40 ml). El precipitado se filtró, se trituró con acetonitrilo (6 ml), se filtró, se lavó con
acetonitrilo (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa
(Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con hidróxido de amonio acuoso y el
acetonitrilo se evaporó al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml), se secó en sulfato de
magnesio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (15 mg, 8 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,91$ min, MS (ESIPos): $m/z = 370$ [M+H]⁺

15 **Ejemplo 26A**

4-(10-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



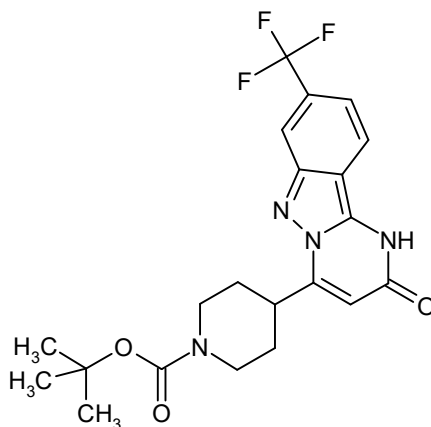
20 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-bromo-1*H*-indazol-3-
amina (472 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-
propanol (11,8 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C
durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó (pH 6) mediante la
adición de HCl 1 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua (10 ml), MTBE (4 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al
vacío para producir el compuesto del título (222 mg, 22 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,13$ min, MS (ESIPos): $m/z = 447$ [M+H]⁺

25

Ejemplo 27A

4-[2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

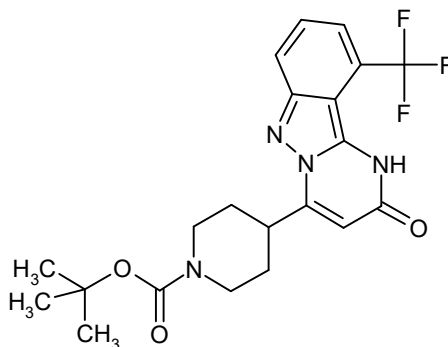


- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (448 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11,8 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (50 ml) y se neutralizó (pH 5-6) mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo marrón se trituró con MTBE (4 ml) bajo irradiación con ultrasonido. El precipitado se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (381 mg, 95 % de pureza, 37 % teórico) como sólido blancuzco.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,15$ min, MS (ESIPos): $m/z = 437$ [M+H]⁺

Ejemplo 28A

- 15 4-(10-(trifluorometil)-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

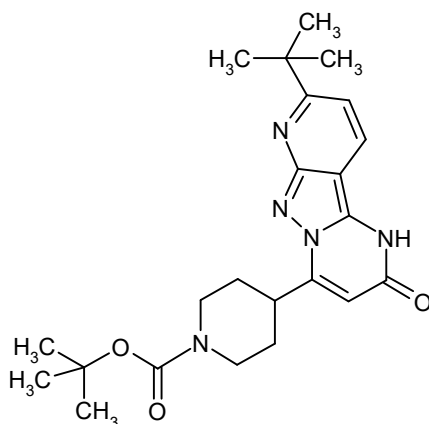


- 20 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (448 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11,8 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó (pH 5) mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo marrón se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (116 mg, 12 % teórico) como sólido incoloro.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,19$ min, MS (ESIPos): $m/z = 437$ [M+H]⁺

Ejemplo 29A

4-(8-*tert*-butil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

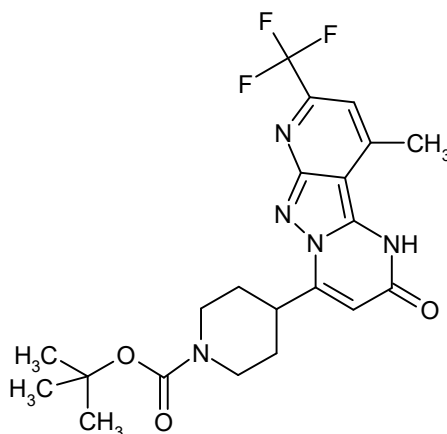


- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-*tert*-butil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (448 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11,8 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 20 ml), salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo marrón se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (56,6 mg, 90 % de pureza, 5 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 2,07$ min, MS (ESIPos): $m/z = 426$ [M+H]⁺

Ejemplo 30A

- 15 4-(8-(trifluorometil)-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

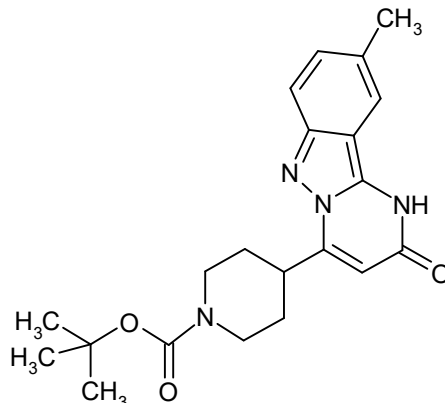


- 20 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (448 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11,8 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó (pH 5-6) mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado se filtró y se lavó con agua (10 ml). Los filtrados combinados se extrajeron con acetato de etilo (2x 30 ml), se ajustaron a pH 8-9 mediante la adición de 1N NaOH, y se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 10 ml), salmuera (10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo amarillo se trituró con MTBE (5 ml) bajo irradiación con ultrasonido, se filtró y se lavó con MTBE (4 ml) y acetato de etilo (1 ml). El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (123 mg, 12 % teórico) como sólido blanquizco.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,08$ min, MS (ESIPos): $m/z = 452$ [M+H]⁺

Ejemplo 31A

4-(9-metil-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

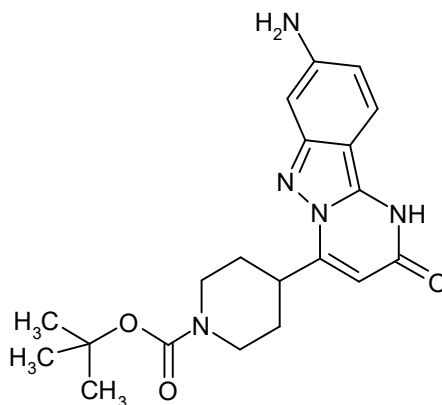


- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 5-metil-1*H*-indazol-3-ilamina (328 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo
- 10 amarillo se trituroó con MTBE (5 ml), se filtró, se lavó con acetato de etilo (1 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (148 mg, 95 % de pureza, 17 % teórico) como sólido amarillo.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,04$ min, MS (ESIPos): $m/z = 383$ [M+H]⁺

Ejemplo 32A

4-(8-amino-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

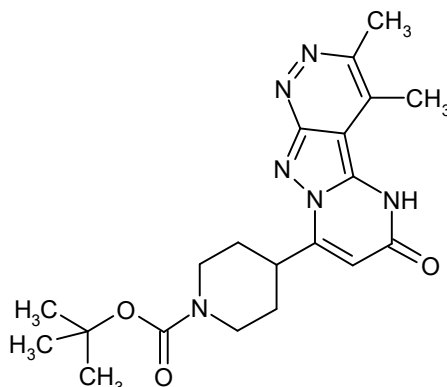


- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-amino-1*H*-indazol-3-ilamina (330 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo
- 20 amarillo se trituroó con acetonitrilo (4 ml), se filtró, se lavó con acetonitrilo (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (31 mg, 4 % teórico) como sólido amarillo.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,81$ min, MS (ESIPos): $m/z = 384$ [M+H]⁺

Ejemplo 33A

4-(3,4-dimetil-8-oxo-5,8-dihidropirimido[1',2':1,5]pirazolo[3,4-c]piridazin-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

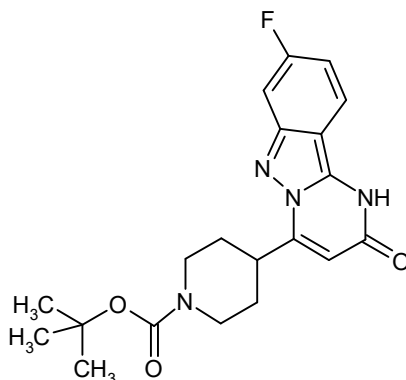


- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 0,334 mmol, 1,5 eq), 4,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-C]piridazin-3-amina (363 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con MTBE (4 ml), se filtró, se lavó con acetato de etilo (1 ml). El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (62,3 mg, 7 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,75$ min, MS (ESIPos): $m/z = 399$ [M+H]⁺

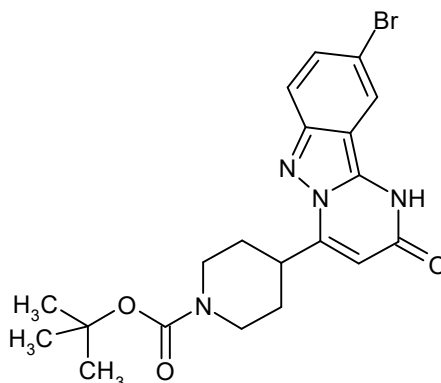
Ejemplo 34A

- 15 4-(8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

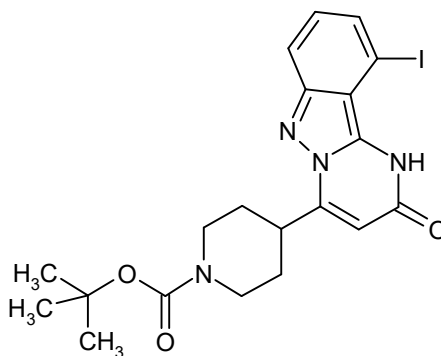


- 20 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-fluoro-1H-indazol-3-ilamina (337 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con 4 ml MTBE/acetato de etilo (1:1), se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (66 mg, 7 % teórico) como sólido incoloro.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,01$ min, MS (ESIPos): $m/z = 387$ [M+H]⁺

Ejemplo 35A4-(9-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 5-bromo-1*H*-indazol-3-ilamina (472 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con 4 ml MTBE/acetato de etilo (1:1), se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C
- 10 al vacío para producir el compuesto del título (37 mg, 3 % teórico).

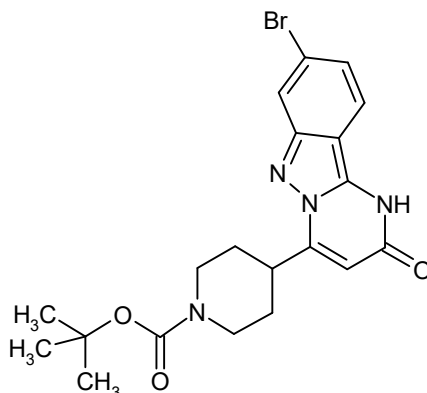
LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,11$ min, MS (ESIPos): $m/z = 447$ [M+H]⁺**Ejemplo 36A**4-(10-yodo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,750 g, 2,50 mmol, 1,5 eq), 4-yodo-1*H*-indazol-3-ilamina (472 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 mg, 3,34 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 horas
- 20 a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (56 mg, 7 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,19$ min, MS (ESIPos): $m/z = 495$ [M+H]⁺

Ejemplo 37A

4-(8-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

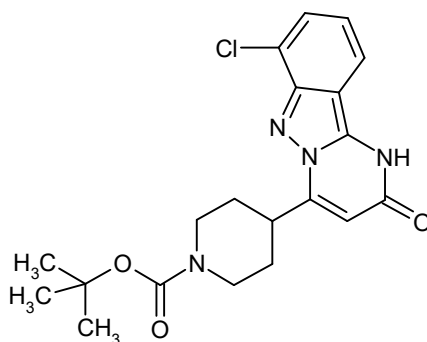


5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-bromo-1*H*-indazol-3-ilamina (472 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (11 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (94 mg, 9 % teórico) como sólido amarillento.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,12$ min, MS (ESIPos): $m/z = 447$ [M+H]⁺

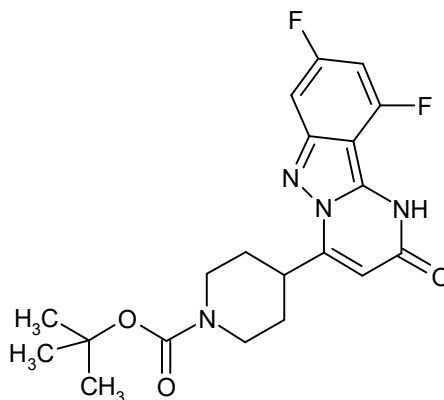
Ejemplo 38A

4-(7-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

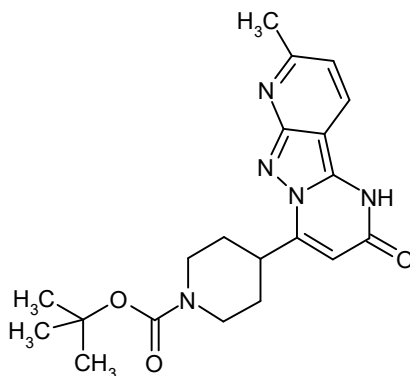


15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 7-cloro-1*H*-indazol-3-ilamina (373 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y concentrado al vacío a 5 ml. La suspensión resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (5 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (83 mg, 9 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,09$ min, MS (ESIPos): $m/z = 403$ [M+H]⁺

Ejemplo 39A4-(8,10-difluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4,6-difluoro-1*H*-indazol-3-ilamina (377 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (27 mg, 90 % de pureza, 3 % teórico).

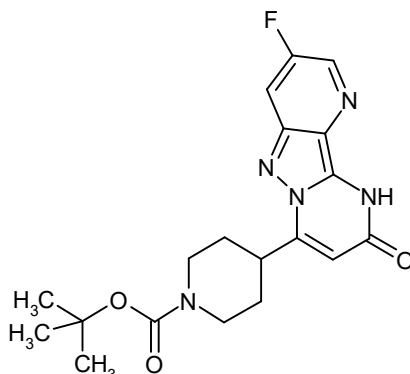
LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,92$ min, MS (ESIPos): $m/z = 405$ [M+H]⁺**Ejemplo 40A**4-(8-metil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (330 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2A). Las fracciones del producto combinado se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 7 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,64$ min, MS (ESIPos): $m/z = 384$ [M+H]⁺

Ejemplo 41A

4-(3-fluoro-9-oxo-9,10-dihidropirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

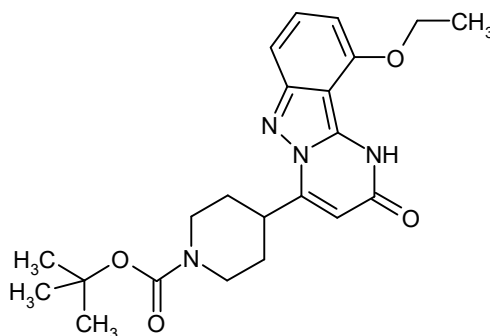


- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (932 mg, 3,11 mmol, 1,5 eq), 6-fluoro-1*H*-pirazolo[4,3-
 b]piridin-3-amina (395 mg, 80 % de pureza, 2,07 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (881 mg, 4,15 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del
 10 producto combinado se concentraron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (59,2 mg, 95 % de pureza, 7 % teórico) como sólido amarillento.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,96$ min, MS (ESIPos): $m/z = 388$ [M+H]⁺

Ejemplo 42A

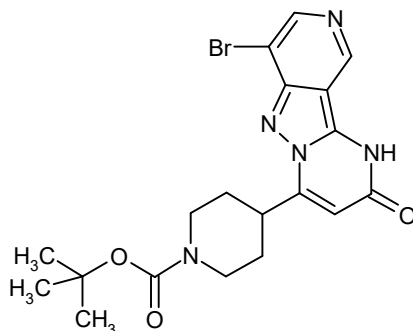
- 15 4-(10-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



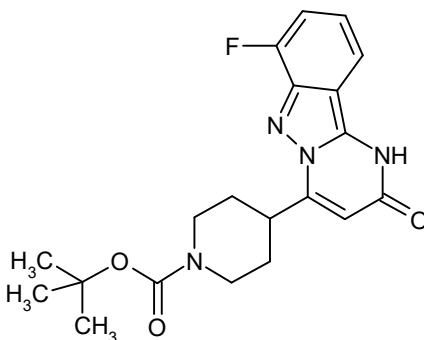
- 20 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,07 g, 3,58 mmol, 1,5 eq), 4-etoxi-1*H*-indazol-3-amina (423 mg, 2,39 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (1,01 g, 4,78 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con MTBE (15 ml), se filtró, se lavó con MTBE (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (161 mg, 15 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,11$ min, MS (ESIPos): $m/z = 413$ [M+H]⁺

25

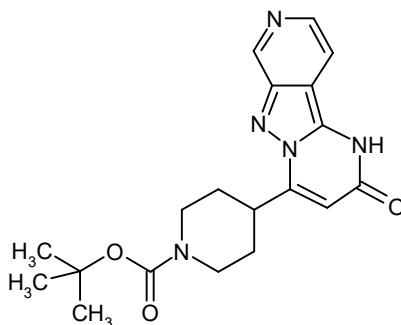
Ejemplo 43A4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 7-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-amina (474 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-
metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas
a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se
filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El
residuo se trituró con acetonitrilo (10 ml) y se filtró. El residuo se trituró con DMSO (6 ml), se lavó con acetonitrilo (8
10 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (116 mg, 12 % teórico).

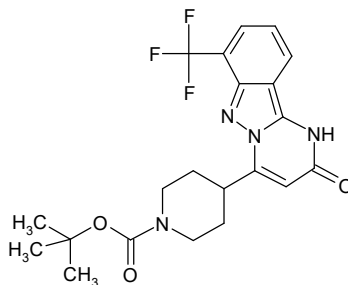
LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,98$ min, MS (ESIPos): $m/z = 448$ [M+H]⁺**Ejemplo 44A**4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 7-fluoro-1*H*-indazol-3-
amina (336 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-
propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C
durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó (pH 6) mediante la
adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron
20 con salmuera (10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se trituró con MTBE
(5 ml), se filtró y se lavó con MTBE (2 ml). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las
fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se
filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 2 h a 50 °C al vacío al compuesto del título (92 mg, 11 %
teórico) como sólido blancuzco.

- 25 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,03$ min, MS (ESIPos): $m/z = 387$ [M+H]⁺

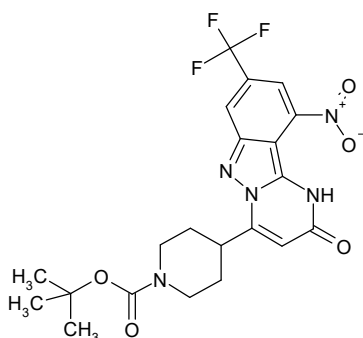
Ejemplo 45A4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina (299 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó (pH 7) mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (169 mg, 75 % de pureza, 16 % teórico).
- 10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,73$ min, MS (ESIPos): $m/z = 370$ [M+H]⁺

Ejemplo 46A4-[2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (299 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml), se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío. El residuo se trituró
- 20 con MTBE (5 ml), se filtró, se lavó con MTBE (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (122 mg, 12 % teórico).

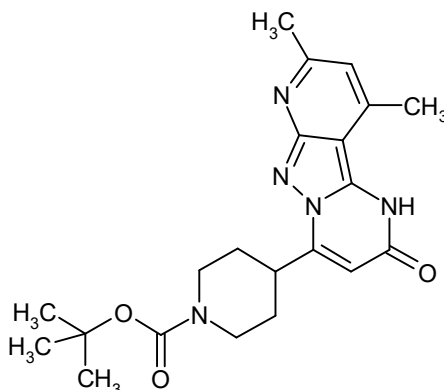
LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,16$ min, MS (ESIPos): $m/z = 437$ [M+H]⁺**Ejemplo 47A**4-[10-nitro-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-nitro-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (548 mg, 2,23 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 100 ml diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se concentraron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (90,8 mg, 8 % teórico).
- 10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,16$ min, MS (ESIPos): $m/z = 482$ [M+H]⁺

Ejemplo 48A

4-(8,10-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

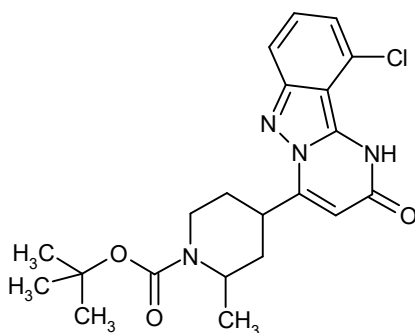


- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (361 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (9 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó (pH 5-6) mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, (2x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo (4 ml) y DMSO (4 ml). El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (2x 2 ml) y se secó durante 2 h a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (50 mg, 5 % teórico) como sólido amarillo.
- 20

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,92$ min, MS (ESIPos): $m/z = 398$ [M+H]⁺

Ejemplo 49A

- 25 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo [isómero *trans* enantioméricamente puro]



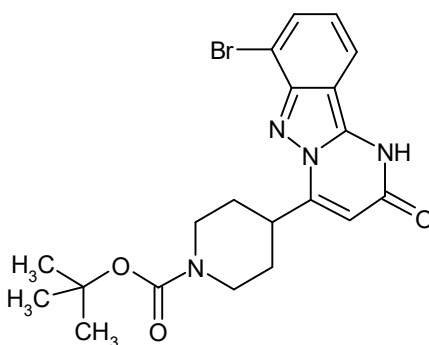
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento general 1A a partir de 0,92 g (5,13 mmol) 4-cloro-1H-indazol-3-amina y 2,02 g (5,13 mmol) 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (-)-*cis-terc*-butilo. Posteriormente la mezcla se evaporó y el producto bruto se trató con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La fase orgánica se lavó con agua y se secó en sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó al vacío. El producto bruto se agitó en acetonitrilo y posteriormente se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros (950 mg, 100 % teórico). La mezcla se disolvió en metanol (6,6 ml) y posteriormente se trató con HCl 4 N en dioxano (6,6 ml). La mezcla de reacción se sometió a sonicación a RT durante 15 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se agitó en metanol. El sólido resultante se filtró, se lavó con dioxano y se secó al vacío para producir un producto bruto con los dos diastereómeros protegidos (677 mg) que no se pudieron separar entre sí a través de la cromatografía. Por este motivo el producto bruto se disolvió de nuevo en diclorometano (15 ml) y se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,38 g, 1,78 mmol) y trietilamina (0,18 g, 1,77 mol). La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a RT y se dejó sin agitación a RT durante 39 h. Posteriormente el disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se trató con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con una solución acuosa 10 % de ácido cítrico, con agua y salmuera. Después de esto la fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó al vacío. En este punto la mezcla se pudo separar por el Procedimiento 4C para producir el compuesto del título (273 mg, 37 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): RT = 1,18 min, MS (ESIPos): m/z = 417 (M+H)⁺

HPLC (Procedimiento 4E): R_t = 8,77 min

Ejemplo 50A

4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirrido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

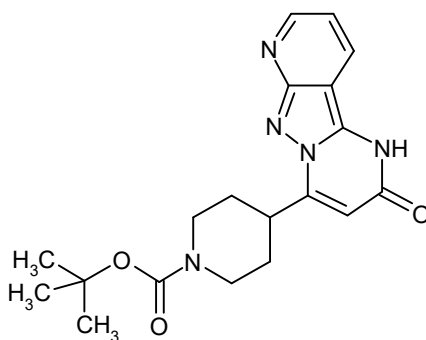


4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 2,50 mmol, 1,5 eq), 7-bromo-1H-indazol-3-amina (354 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 mg, 3,34 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó (pH 6-7) mediante la adición de HCl 1 N. La suspensión acuosa resultante se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo (10 ml) y acetonitrilo (5 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (42,3 mg, 7 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): R_t = 1,12 min, MS (ESIPos): m/z = 447 [M+H]⁺

Ejemplo 51A

4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

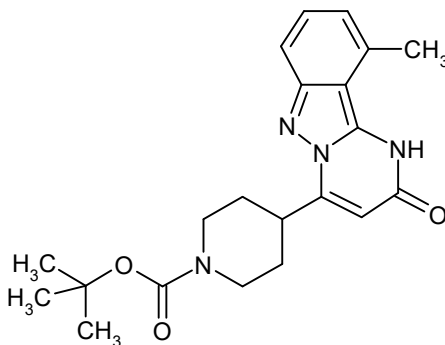


- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 1*H*-Pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (299 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó (pH 5) mediante la adición de HCl 1 N. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml) y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2A). Las fracciones del producto combinado se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (36,3 mg, 4 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,78$ min, MS (ESIPos): $m/z = 370$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 52A**

4-(10-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

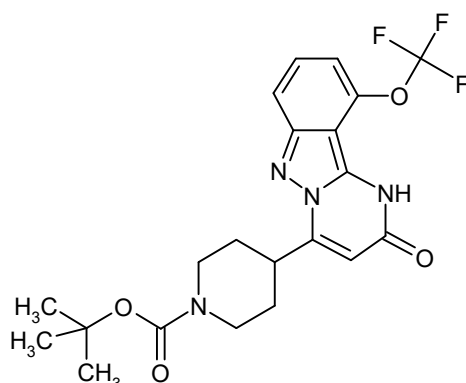


- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 2,50 mmol, 1,5 eq), 4-metil-1*H*-indazol-3-amina (246 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 mg, 3,34 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml), se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, (50 ml), salmuera (25 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se concentraron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16 h a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (63,8 mg, 10 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,07$ min, MS (ESIPos): $m/z = 383$ [M+H]⁺

Ejemplo 53A

4-[2-oxo-10-(trifluorometoxi)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

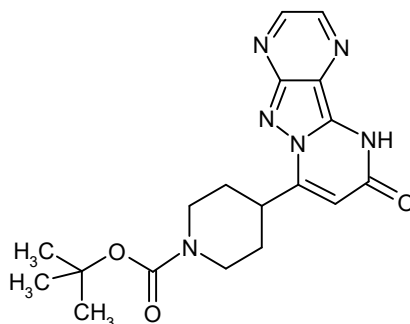


- 5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 2,50 mmol, 1,5 eq), 4-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-amina (363 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 mg, 3,34 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con agua (20 ml), se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, (50 ml), salmuera (25 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se concentraron al vacío para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con agua (2 ml) y se secó durante 16
- 10 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 8 % teórico) como sólido blancuzco.

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 2,51$ min, MS (ESIPos): $m/z = 453$ [M+H]⁺

Ejemplo 54A

4-(9-oxo-9,10-dihidropirazino[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

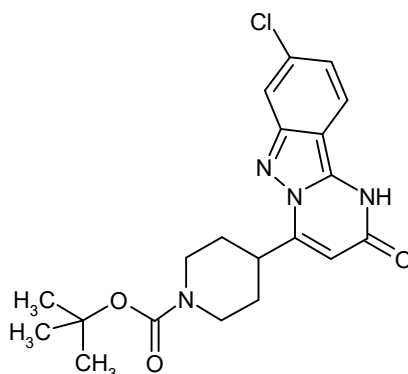


- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 2,50 mmol, 1,5 eq), 1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina (226 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 g, 3,34 mmol, 2 eq) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la suspensión se diluyó con 20 ml diclorometano/metanol (3:1), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con 150 ml diclorometano/metanol (3:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (31,1 mg, 5 % teórico) como sólido amarillo.
- 20

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,85$ min, MS (ESIPos): $m/z = 371$ [M+H]⁺

Ejemplo 55A

4-(8-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

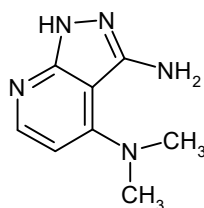


4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 81 % de pureza, 1,22 mmol, 1 eq), 6-cloro-1*H*-indazol-3-amina (204 mg, 1,22 mmol, 1,0 eq) y fosfato de potasio (517 mg, 2,43 mmol, 2 eq) se suspendieron en dioxano (4,3 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x, 50 ml y 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron al vacío. El residuo se purificó nuevamente por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con hidróxido de amonio acuoso y el acetonitrilo se evaporó al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (5,2 mg, 1 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,13$ min, MS (ESIPos): $m/z = 403$ [M+H]⁺

Ejemplo 56A

*N*⁴,*N*⁴-Dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3,4-diamina

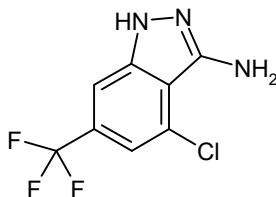


2-Cloro-4-(dimetilamino)nicotinonitrilo (500 mg, 2,75 mmol) y acetato de sodio (270 mg, 3,30 mmol) se suspendieron en piridina (4 ml) bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante se calentó a 100 °C. Hidrato de hidracina (1,38 g, 27,53 mmol) se añadió lentamente durante un período de 10 minutos y posteriormente la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 2 h. Después de enfriar a RT la mezcla se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. El residuo se secó al vacío para producir el compuesto del título (303 mg, 57 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,37$ min, MS (ESIPos): $m/z = 177$ [M+H]⁺

Ejemplo 57A

4-Cloro-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina



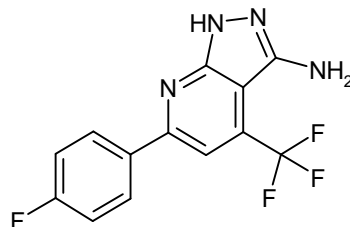
2,6-Dicloro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 2,08 mmol) y acetato de sodio (205 mg, 2,50 mmol) se suspendieron en piridina (5 ml) bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante se calentó a 95 °C. Hidrato de hidracina (1,04 g, 20,83 mmol) se añadió lentamente durante un período de 10 minutos y posteriormente la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 2 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó en agua y se acidificó por la adición de HCl 4 N hasta que se obtuvo el pH 6d. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. El residuo se secó al vacío

para producir el compuesto del título (0,54 g, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,90$ min, MS (ESIPos): $m/z = 236$ [M+H]⁺

Ejemplo 58A

6-(4-Fluorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



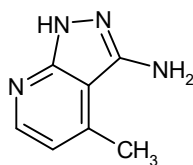
5

A una solución de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo (0,40 g, 1,33 mmol) en etanol (4 ml) bajo atmósfera de argón se añadió hidrato de hidracina (0,13 g, 2,66 mmol) a RT. La mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar a RT, se añadió agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó nuevamente con agua y se secó al vacío 2 h a 50 °C para producir el compuesto del título (0,36 g, 89 % teórico).

10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,99$ min, MS (ESIPos): $m/z = 297$ [M+H]⁺

Ejemplo 59A

4-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



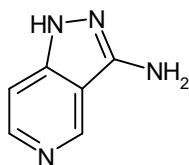
15 2-Cloro-4-metilnicotinonitrilo (500 mg, 3,18 mmol) y acetato de sodio (312 mg, 3,81 mmol) se suspendieron en piridina (7,5 ml) bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante se calentó a 100 °C. Hidrato de hidracina (1,62 g, 31,79 mmol) se añadió lentamente durante un período de 10 minutos y posteriormente la mezcla resultante se calentó a 105 °C durante 5 h. Después de enfriar a RT la mezcla se diluyó en agua y se acidificó por la adición de HCl 1 N hasta que se obtuvo el pH 6. La mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. El residuo se secó al vacío para producir el compuesto del título (0,27 g, 59 % teórico).

20

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,21$ min, MS (ESIPos): $m/z = 149$ [M+H]⁺

Ejemplo 60A

1H-Pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina

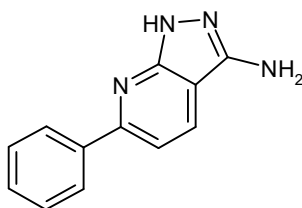


25 A una solución de 4-cloronicotinonitrilo (1,00 g, 7,00 mmol) en etanol (10 ml) bajo atmósfera de argón se añadió hidrato de hidracina (0,71 g, 14,00 mmol) a RT. La mezcla se calentó a 70 °C durante 5 h. Después de enfriar a RT la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. En la fase acuosa, un sólido amarillo pálido precipitó que se recolectó por filtración y se secó al vacío para producir el compuesto del título (0,43 g, 46 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 0,49$ min, MS (ESIPos): $m/z = 135$ [M+H]⁺

Ejemplo 61A

6-Fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

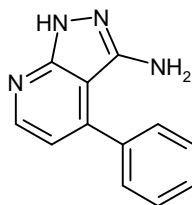


- 5 A una solución de 2-cloro-6-fenilnicotinonitrilo (1,00 g, 4,66 mmol) en etanol (10 ml) bajo atmósfera de argón se añadió hidrato de hidracina (0,48 g, 9,32 mmol) a RT. La mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h. Después de este tiempo (0,23 g, 4,65 mmol) se añadió hidrato de hidracina en la mezcla y también se agitó 2 h a 70 °C. Después de enfriar a RT la mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir el compuesto del título (0,83 g, 84 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,69$ min, MS (ESIPos): $m/z = 210$ [M+H]⁺

Ejemplo 62A

4-Fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

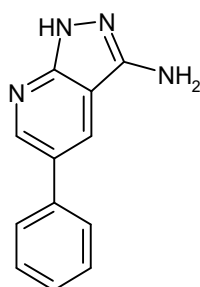


- 10 A una solución de 2-cloro-4-fenilnicotinonitrilo (1,00 g, 4,43 mmol) en etanol (9,5 ml) bajo atmósfera de argón se añadió hidrato de hidracina (0,45 g, 8,85 mmol) a RT. La mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h. Después de este tiempo (0,11 g, 2,21 mmol) se añadió hidrato de hidracina en la mezcla y todavía se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a RT la mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir el compuesto del título (0,83 g, 89 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,67$ min, MS (ESIPos): $m/z = 210$ [M+H]⁺

Ejemplo 63A

5-Fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

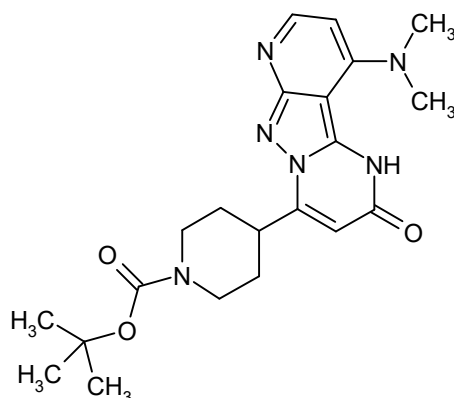


- 20 A una solución de 2-cloro-5-fenilnicotinonitrilo (1,00 g, 4,66 mmol) en etanol (10 ml) bajo atmósfera de argón se añadió hidrato de hidracina (0,48 g, 9,32 mmol) a RT. La mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar a RT la mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir el compuesto del título (0,88 g, 89 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,68$ min; MS (ESIPos): $m/z = 210$ [M+H]⁺

Ejemplo 64A

4-[10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

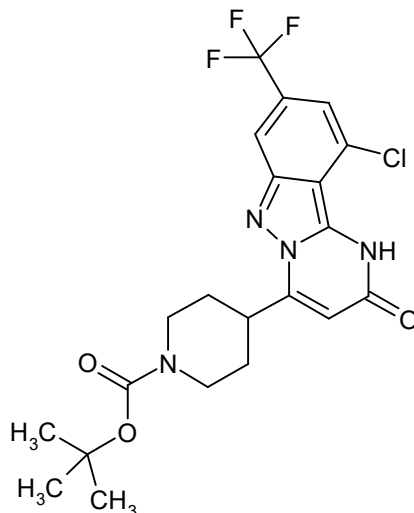


5 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (842 mg, 2,33 mmol), N^4,N^4 -dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina-3,4-diamina (303 mg, 1,56 mmol) y fosfato de potasio (661 mg, 3,11 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (7 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación de las dos capas, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta obtener pH 7 y posteriormente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con una solución de amoníaco 33 % y posteriormente se evaporó acetonitrilo. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas recolectadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se secó al vacío para producir el compuesto del título (11 mg, 2 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,77$ min, MS (ESIPos): $m/z = 413$ [M+H]⁺

Ejemplo 65A

4-[10-cloro-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



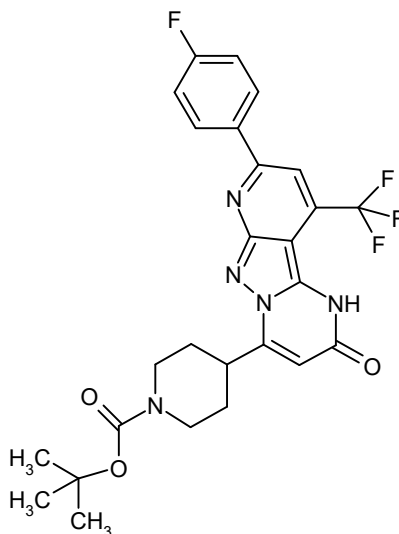
15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,03 g, 2,87 mmol), 4-cloro-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (500 mg, 1,91 mmol) y fosfato de potasio (811 mg, 3,82 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (9 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con una solución de amoníaco 33 % y posteriormente el acetonitrilo se evaporó. El sólido resultante en la fase acuosa se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (287 mg, 32 % teórico).

25 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,27$ min, MS (ESIPos): $m/z = 471$ [M+H]⁺

Ejemplo 66A

4-[8-(4-fluorofenil)-2-oxo-10-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]piperidin-1-

carboxilato de *terc*-butilo

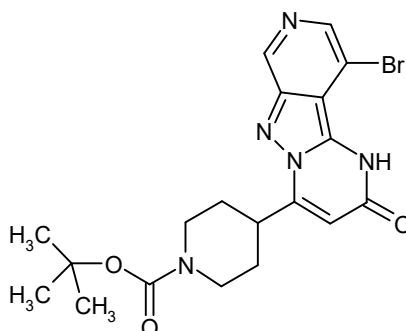


4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (630 mg, 1,75 mmol), 6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (352 mg, 1,17 mmol) y fosfato de potasio (494 mg, 2,33 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de este período la mezcla se calentó adicionalmente en el MW a 180 °C durante 30 min. Después de enfriar a RT, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con una solución de amoníaco 33 % y posteriormente se evaporó acetonitrilo. El sólido resultante en la fase acuosa se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (62 mg, 10 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,29$ min, MS (ESIPos): $m/z = 532$ [M+H]⁺

Ejemplo 67A

4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirido[3',4':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

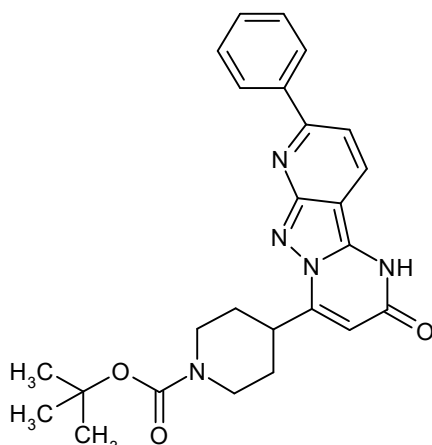


4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol), 4-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina (474 mg, 2,23 mmol) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con agua y se neutralizó hasta obtener pH 6 mediante la adición de HCl 1 N. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío a 60 °C durante la noche para producir la primera fracción del compuesto del título. Después de la separación de las capas de filtrado, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua y solución de salmuera. El precipitado resultante formado en la fase orgánica se filtró y se secó al vacío a 60 °C durante 2 h para dar una segunda fracción del compuesto del título. Rendimiento global (176 mg, 18 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,98$ min, MS (ESIPos): $m/z = 450$ [M+H]⁺

Ejemplo 68A

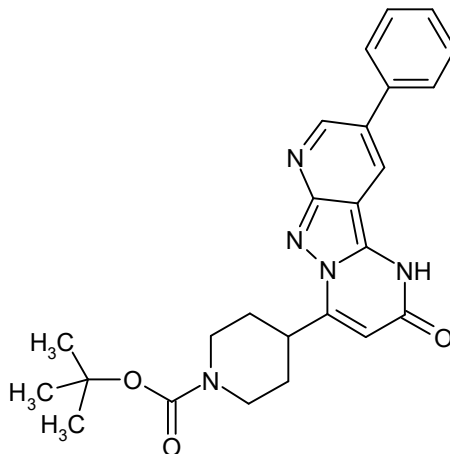
4-(2-oxo-8-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,77 mmol), 6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (393 mg, 1,85 mmol) y fosfato de potasio (785 mg, 3,70 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min.
- 5 Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío. El sólido se agitó en una mezcla de DMSO/agua, se filtró y se secó al vacío para producir la primera fracción del compuesto del título. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2A) para producir una segunda fracción del compuesto del título. Rendimiento global: 112 mg, 14 %.
- 10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,07$ min, MS (ESIPos): $m/z = 446$ [M+H]⁺

Ejemplo 69A

4-(2-oxo-9-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

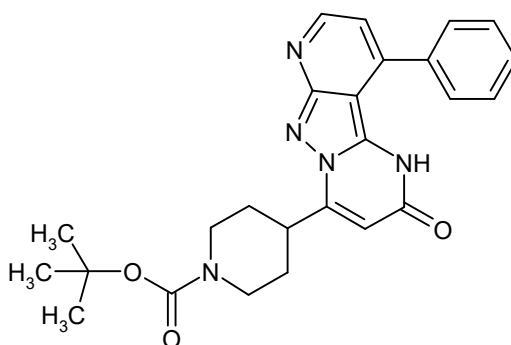


- 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,77 mmol), 5-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (389 mg, 1,85 mmol) y fosfato de potasio (785 mg, 3,70 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y agua y se secó al vacío. El sólido se agitó nuevamente en una mezcla de agua, amoníaco y acetonitrilo. El sólido resultante se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2A) para producir el compuesto del título (70 mg, 8 % teórico).
- 15
- 20

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,02$ min, MS (ESIPos): $m/z = 446$ [M+H]⁺

Ejemplo 70A

4-(2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

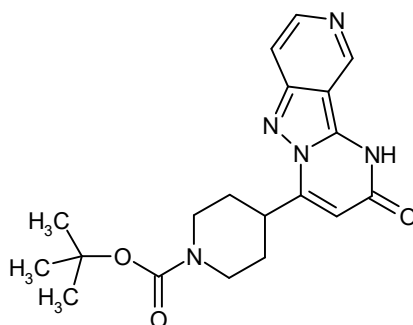


- 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,77 mmol), 4-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (389 mg, 1,85 mmol) y fosfato de potasio (785 mg, 3,70 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min.
- 5 Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y agua y se secó al vacío. El sólido se agitó en una mezcla de agua, amoníaco y acetonitrilo. El sólido se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2A) para producir el compuesto del título (49 mg, 6 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,98$ min, MS (ESIPos): $m/z = 446$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 71A**

4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



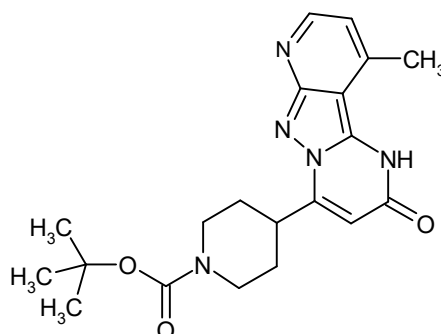
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento general 1A a partir de 37 mg (0,28 mmol) 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amina y 100 mg (0,28 mmol) 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.
- 15

Desarrollo: la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se trató con HCl 1*H*. Las fases se separaron y la fase acuosa se trató con NaOH 1 N hasta obtener un pH 10. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (13 mg, 12 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,68$ min, MS (ESIPos): $m/z = 370$ [M+H]⁺

20 **Ejemplo 72A**

4-(10-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

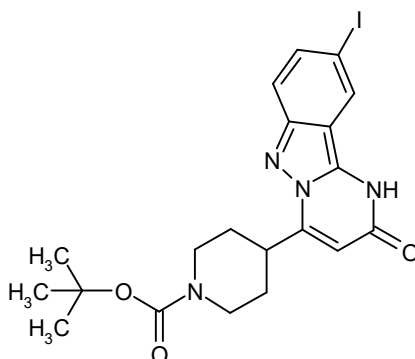


- 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (818 mg, 2,27 mmol), 4-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (224 mg, 1,51 mmol) y fosfato de potasio (642 mg, 3,02 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (8 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y agua y se secó al vacío. El sólido se agitó en una mezcla de agua, amoníaco y acetonitrilo. El sólido se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2A) para producir el compuesto del título (40 mg, 7 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 3B): $R_t = 1,75$ min, MS (ESIPos): $m/z = 384$ [M+H]⁺

Ejemplo 73A

- 10 4-(9-yodo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

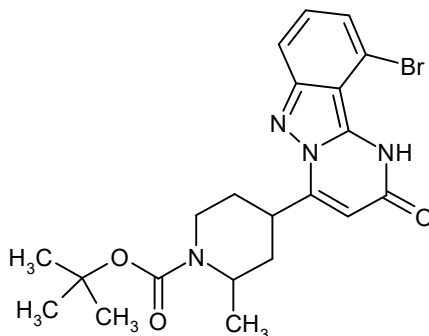


- 15 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,27 mmol), 5-yodo-1*H*-indazol-3-amina (504 mg, 1,85 mmol) y fosfato de potasio (785 mg, 3,70 mmol) se suspendieron en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a RT el residuo se diluyó con agua y se extrajo con etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con hidróxido de amonio acuoso. Después de la evaporación de acetonitrilo se formó un sólido blanco en la fase acuosa, que se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (108 mg, 12 % teórico).

- 20 LC-MS (Procedimiento 3B): $R_t = 2,46$ min, MS (ESIPos): $m/z = 495$ [M+H]⁺

Ejemplo 74A

4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo [isómero *trans* enantioméricamente puro]



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento general 1A a partir de 1,00 g (4,48 mmol) 4-bromo-1*H*-indazol-3-amina y 1,77 mg (4,48 mmol) 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (-)-*cis*-*terc*-butilo.

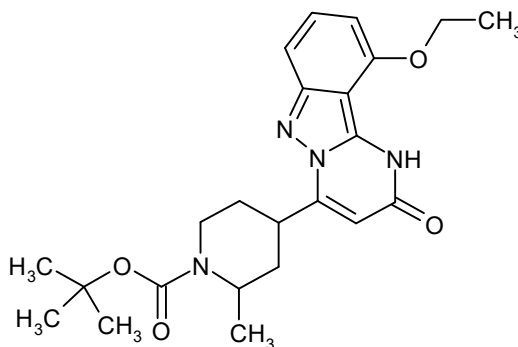
- 30 Desarrollo: la mezcla se evaporó y el producto bruto se trató con agua y acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con una solución de amoníaco 33 % y posteriormente acetonitrilo se evaporó. En la fase acuosa precipitó un sólido que se filtró y se secó al vacío. Después de que se observó la reacción se obtuvo una mezcla de diastereómeros que se separó por el Procedimiento 1C para producir el compuesto del título (1,00 g, 49 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,17$ min, MS (ESIPos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$

HPLC (Procedimiento 1E): $R_t = 7,04$ min

Ejemplo 75A

5 4-(10-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo [isómero trans enantioméricamente puro]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento general 1A a partir de 0,26 g (1,28 mmol) de 4-Etoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina y 0,50 g (1,28 mmol) de 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (-)-*cis-tert*-butilo.

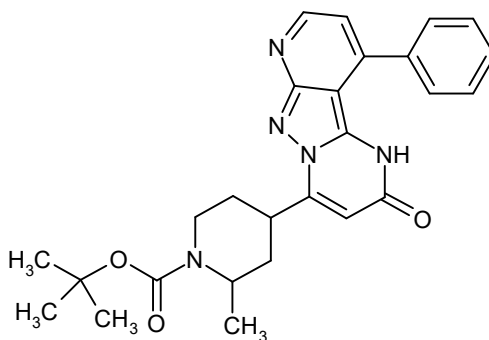
10 Desarrollo: la mezcla se evaporó y el producto bruto se trató con agua y acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y posteriormente las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El producto bruto se sometió a sonicación 15 minutos a RT en éter *tert*-butilmetílico, se filtró y el filtrado se evaporó y posteriormente se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con una solución de amoníaco 33 % y posteriormente se evaporó el acetonitrilo. En la fase acuosa precipitó un sólido que se filtró y se secó al vacío. Después de que se observó la reacción se obtuvo una mezcla de diastereómeros que se separó por el Procedimiento 2C para producir el compuesto del título (99 mg, 18 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 2,45$ min, MS (ESIPos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

HPLC (Procedimiento 2E): $R_t = 5,75$ min

20 Ejemplo 76A

2-metil-4-(2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo [isómero trans enantioméricamente puro]



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento general 1A a partir de 200 mg (0,92 mmol) 4-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina y 363 mg (0,92 mmol) 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (-)-*cis-tert*-butilo.

30 Desarrollo: la mezcla se evaporó y el producto bruto se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación de las fases, un sólido amarillo precipitó en la fase acuosa. El sólido se filtró y se secó al vacío. Después de que se observó la reacción se obtuvo una mezcla de diastereómeros que se separó por Procedimiento 3C. La fracción que contiene el compuesto del título se purificó nuevamente por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se neutralizaron con una solución de amoníaco 33 % y posteriormente acetonitrilo

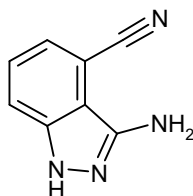
se evaporó. En la fase acuosa precipitó un sólido que se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (81 mg, 20 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,04$ min, MS (ESIPos): $m/z = 460$ [M+H]⁺

HPLC (Procedimiento 3E): $R_t = 8,18$ min

5 **Ejemplo 77A**

3-Amino-1*H*-indazol-4-carbonitrilo

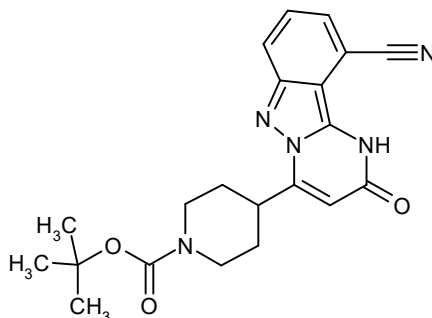


10 3-Fluoroftalonitrilo (1,00 g, 6,84 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con hidrato de hidracina (1,37 g, 27,4 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 8 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (0,51 g, 47 % teórico)

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,47$ min, MS (ESIPos): $m/z = 159$ [M+H]⁺

Ejemplo 78A

15 4-(10-ciano-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

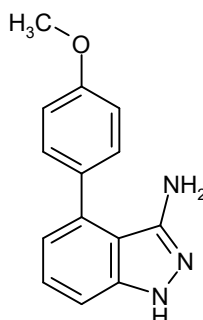


20 3-Amino-1*H*-indazol-4-carbonitrilo (0,51 g, 3,20 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,27 g, 3,55 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) y se sometió a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 ml). Se añadió fosfato de potasio (1,37 g, 6,45 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,32 g, 25 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,07$ min, MS (ESIPos): $m/z = 394$ [M+H]⁺

Ejemplo 79A

4-(4-Metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina

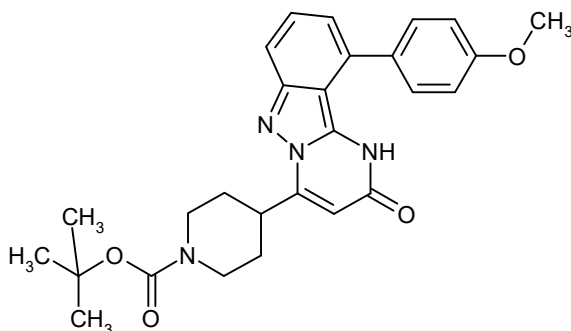


Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (0,68 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió una solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificado) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,28 g, 40 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,84$ min, MS (ESIPos): $m/z = 240$ [M+H]⁺

Ejemplo 80A

4-[10-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10

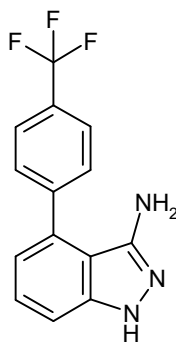
4-(4-Metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina (0,28 g, 1,18 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,46 g, 1,30 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,52 g, 2,44 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,31 g, 54 % teórico).

15

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,27$ min, MS (ESIPos): $m/z = 475$ [M+H]⁺

Ejemplo 81A

4-[4-(Trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-3-amina



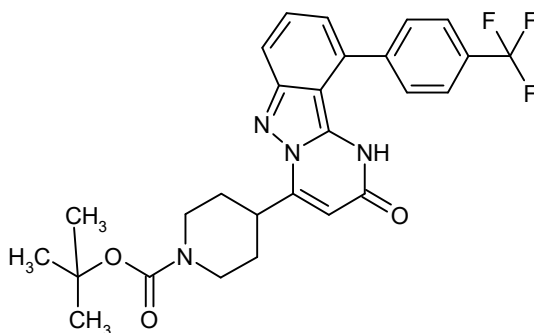
Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (0,85 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,18 g, 22 % teórico).

20

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,99$ min, MS (ESIPos): $m/z = 278$ [M+H]⁺

Ejemplo 82A

4-{2-oxo-10-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

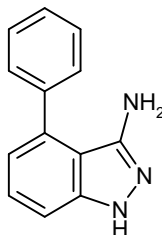


- 5 4-[4-(Trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-3-amina (0,18 g, 0,65 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,71 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,29 g, 1,36 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,18 g, 53 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,38$ min, MS (ESIPos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

Ejemplo 83A

- 10 4-Fenil-1*H*-indazol-3-amina

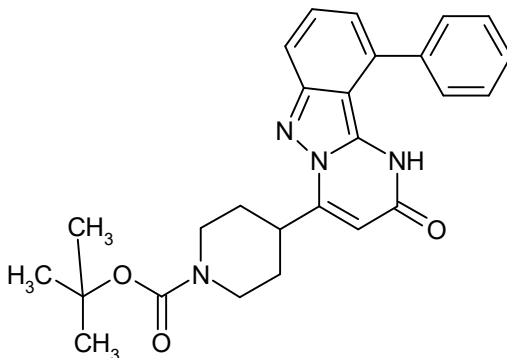


- 15 Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido fenilborónico (0,55 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,35 g, 57 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,83$ min, MS (ESIPos): $m/z = 210$ [M+H]⁺

Ejemplo 84A

- 20 4-(2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



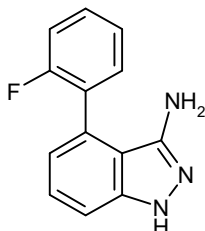
- 25 4-Fenil-1*H*-indazol-3-amina (0,35 g, 1,69 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,66 g, 1,86 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,75 g, 3,55 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío y

la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,47 g, 60 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,23$ min, MS (ESIPos): $m/z = 445 [M+H]^+$

Ejemplo 85A

4-(2-Fluorofenil)-1*H*-indazol-3-amina



5

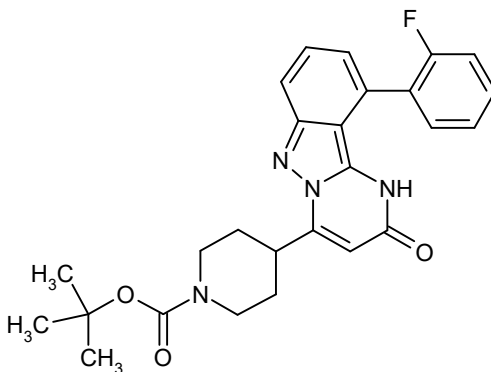
Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,63 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,45 g, 66 % teórico).

10

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 2,07$ min, MS (ESIPos): $m/z = 228 [M+H]^+$

Ejemplo 86A

4-[10-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15

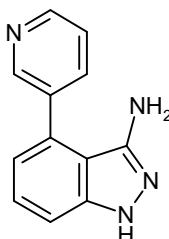
4-(2-Fluorofenil)-1*H*-indazol-3-amina (0,45 g, 1,97 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,77 g, 2,17 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,98 g, 4,60 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,59 g, 55 % teórico).

20

LC-MS (Procedimiento 3B): $R_t = 2,62$ min, MS (ESIPos): $m/z = 463[M+H]^+$

Ejemplo 87A

4-(Piridin-3-il)-1*H*-indazol-3-amina



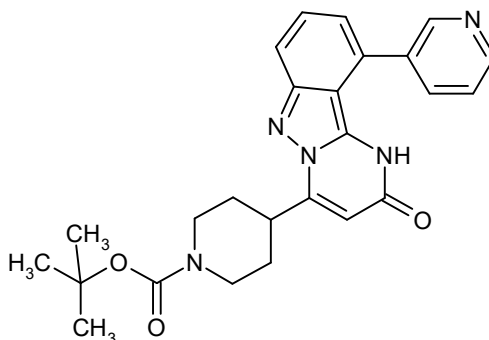
25 Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 3-piridilborónico (0,55 g, 4,48 mmol) y

5 metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,48 g, 77 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,63$ min, MS (ESIPos): $m/z = 211$ [M+H]⁺

Ejemplo 88A

4-[2-oxo-10-(piridin-3-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

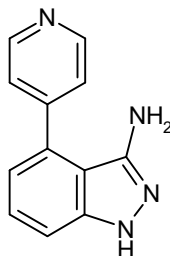


10 4-(Piridin-3-il)-1*H*-indazol-3-amina (0,48 g, 2,28 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,89 g, 2,51 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (30 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,97 g, 4,56 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,48 g, 47 % teórico).

15

Ejemplo 89A

4-(Piridin-4-il)-1*H*-indazol-3-amina

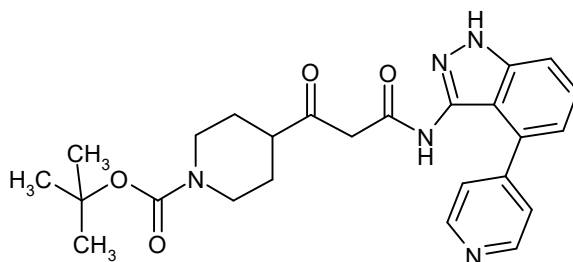


20 Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 4-piridilborónico (0,55 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,33 g, 53 % teórico).

25 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,62$ min, MS (ESIPos): $m/z = 211$ [M+H]⁺

Ejemplo 90A

4-(3-oxo-3-[[4-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-3-il]amino]propanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

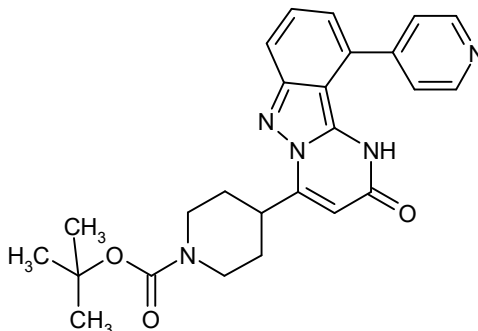


- 5 4-(Piridin-4-il)-1*H*-indazol-3-amina (0,33 g, 1,58 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,62 g, 1,74 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,07 g, 10 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,73$ min, MS (ESIPos): $m/z = 464$ [M+H]⁺

Ejemplo 91A

4-[2-oxo-10-(piridin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

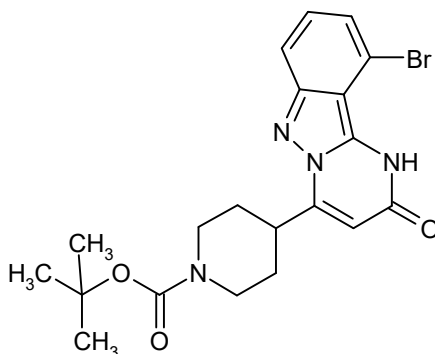


- 10 4-(3-oxo-3-[[4-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-3-il]amino]propanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,07 g, 0,15 mmol) se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (2 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,06 g, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,03 g, 67 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,86$ min, MS (ESIPos): $m/z = 446$ [M+H]⁺

Ejemplo 92A

4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



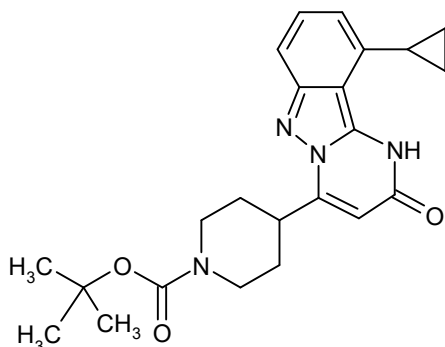
- 20 4-Bromo-1*H*-indazol-3-amina (2,00 g, 9,43 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,69 g, 10,38 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (90 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (25 ml). Se añadió fosfato de potasio (4,00 g, 18,9 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título en 93 % de pureza. El sólido se suspendió en metanol, se filtró, y se secó para

proporcionar el compuesto del título (0,86 g, 20 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 3B): $R_t = 2,37$ min, MS (ESIPos): $m/z = 447 [M+H]^+$, $449 [M+H]^+$

Ejemplo 93A

4-(10-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5

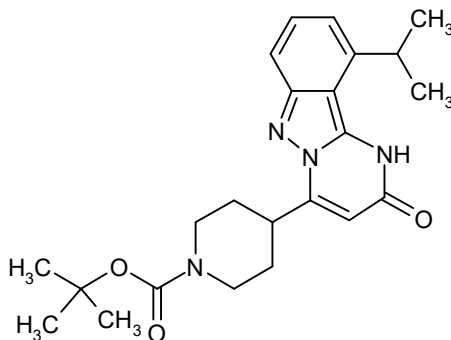
Bajo argón, una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,25 mmol), acetato de paladio(II) (1,7 mg, 7 μ mol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (6,5 mg, 15 μ mol) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a 0 °C. Bromuro de ciclopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 1,24 ml, 0,62 mmol) se añadió gota a gota. Después de agitar durante 4 h a RT, se añadió bromuro de ciclopropilzinc adicional (0,5 M en tetrahidrofurano, 1,24 ml, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (20 mg, 20 % teórico).

10

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,16$ min, MS (ESIPos): $m/z = 409 [M+H]^+$

Ejemplo 94A

15 4-(10-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



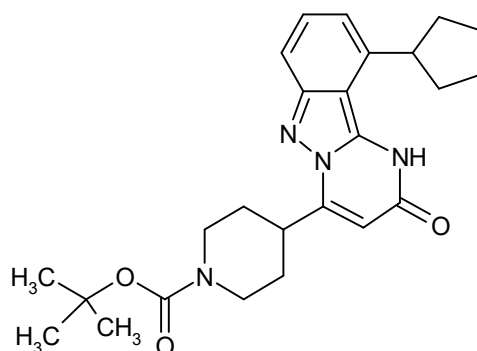
20

Bajo argón, una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,25 mmol), metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (0,02 g, 0,05 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió cloruro de litio (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,00 ml, 2,48 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Bromuro de isopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,00 ml, 2,48 mmol) se añadió gota a gota. Después de agitar a RT durante 16 h, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,03 g, 33 % teórico).

25 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,21$ min, MS (ESIPos): $m/z = 411 [M+H]^+$

Ejemplo 95A

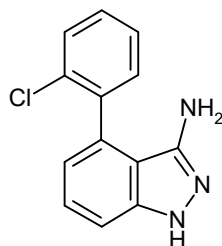
4-(10-ciclopentil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Bajo argón, una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,25 mmol), metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,02 g, 0,05 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió cloruro de litio (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,00 ml, 2,48 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Bromuro de ciclopentilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,00 ml, 2,48 mmol) se añadió gota a gota. Después de agitar a RT durante 16 h, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,02 g, 20 % teórico).
- 10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,32$ min, MS (ESIPos): $m/z = 437$ [M+H]⁺

Ejemplo 96A

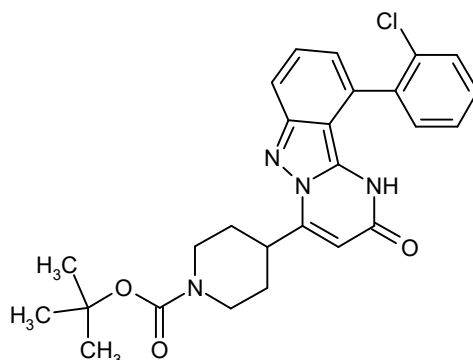
4-(2-Clorofenil)-1H-indazol-3-amina



- 15 Bajo argón, 4-cloro-1H-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (0,70 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,31 g, 42 % teórico).
- 20 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,86$ min, MS (ESIPos): $m/z = 244$ [M+H]⁺

Ejemplo 97A

4-[10-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



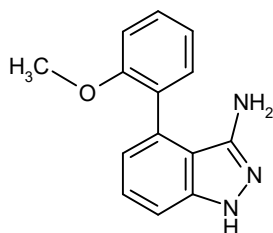
4-(2-Clorofenil)-1H-indazol-3-amina (0,30 g, 1,23 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-

carboxilato de terc-butilo (0,48 g, 1,35 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (6 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,52 g, 2,46 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,30 g, 51 % teórico).

- 5 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,28$ min, MS (ESIPos): $m/z = 479$ [M+H]⁺

Ejemplo 98A

4-(2-Metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina

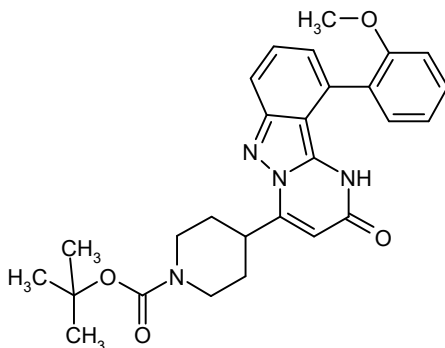


- 10 Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (0,68 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,52 g, 72 % teórico).

- 15 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,77$ min, MS (ESIPos): $m/z = 240$ [M+H]⁺

Ejemplo 99A

4-[10-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

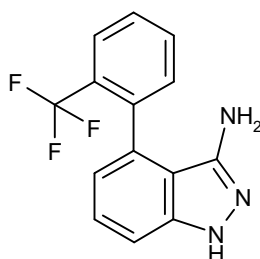


- 20 4-(2-Metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina (0,51 g, 2,13 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,83 g, 2,35 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (11 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (9 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,90 g, 4,26 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,20 g, 20 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,22$ min, MS (ESIPos): $m/z = 475$ [M+H]⁺

25 **Ejemplo 100A**

4-[2-(Trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-3-amina

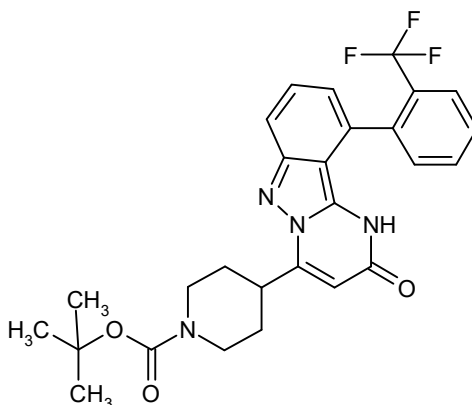


5 Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 2-trifluorometilfenilborónico (0,85 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 ml de volumen total). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (6,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para producir el compuesto del título (0,31 g, 37 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,89$ min, MS (ESIPos): $m/z = 278$ [M+H]⁺

Ejemplo 101A

10 4-{2-oxo-10-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

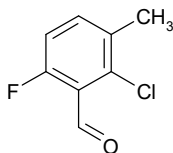


15 4-[2-(Trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-3-amina (0,31 g, 1,10 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,43 g, 1,21 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (6 ml) y se sometieron a reflujo 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,47 g, 2,20 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,10 g, 18 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,26$ min, MS (ESIPos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

Ejemplo 102A

20 2-Cloro-6-fluoro-3-metilbenzaldehído

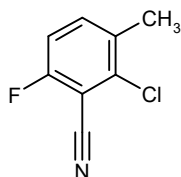


25 2-Cloro-4-fluoro-1-metilbenceno (5,00 g, 34,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 21,1 ml, 38,0 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, *N,N*-dimetilformamida (3,03 g, 41,5 mmol) se añadió. Después de agitar a -78 °C durante 15 min adicionales, se añadieron ácido acético (8 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (3,25 g, 49 % teórico) en una pureza de 90 %.

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,90$ min, MS (ESINeg): $m/z = 171$ [M-H]⁻

Ejemplo 103A

2-Cloro-6-fluoro-3-metilbenzonitrilo

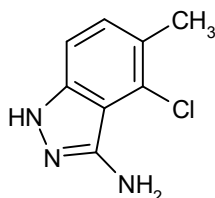


5 Una mezcla de 2-cloro-6-fluoro-3-metilbenzaldehído (90 % de pureza, 3,25 g, 18,8 mmol), lauril sulfato de sodio (1,09 g, 3,77 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (9,10 g, 28,2 mmol) y acetato de amonio (7,26 g, 94,2 mmol) en agua (20 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de enfriar a RT, se añadió una solución de tiosulfato de sodio (3,33 g, 21,1 mmol) en agua (3,5 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (1,26 g, 39 % teórico).

10 GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,94$ min, MS (ESIPos): $m/z = 169$ [M+H]⁺

Ejemplo 104A

4-Cloro-5-metil-1H-indazol-3-amina

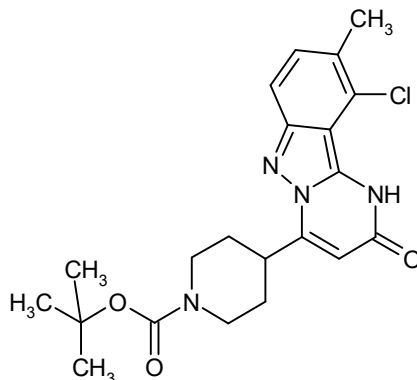


15 2-cloro-6-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1,26 g, 7,43 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con hidrato de hidracina (1,49 g, 29,7 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (1,06 g, 79 % teórico) en una pureza de 75 %.

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,85$ min, MS (ESIPos): $m/z = 182$ [M+H]⁺

Ejemplo 105A

4-(10-cloro-9-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

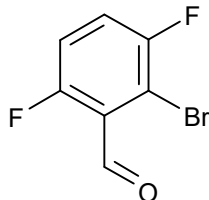


25 4-Cloro-5-metil-1H-indazol-3-amina (75 % de pureza, 1,06 g, 4,38 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,29 g, 6,42 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (50 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 ml). Se añadió fosfato de potasio (2,36 g, 11,1 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la recristalización en acetonitrilo/metanol proporcionaron el compuesto del título (0,76 g, 33 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,16$ min, MS (ESIPos): $m/z = 417$ [M+H]⁺

Ejemplo 106A

2-Bromo-3,6-difluorobenzaldehído

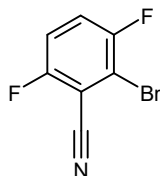


- 5 2-Bromo-1,4-difluorobenceno (5,00 g, 25,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 15,8 ml, 28,5 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (2,28 g, 31,1 mmol). Después de agitar a -78 °C durante unos 15 minutos adicionales, se añadieron ácido acético (6 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (2,72 g, 42 % teórico) en una pureza de 90 %.

GC-MS (Procedimiento 2G): $R_t = 3,40$ min, MS (ESIPos): $m/z = 221$ [M+H]⁺

Ejemplo 107A

2-Bromo-3,6-difluorobenzonitrilo

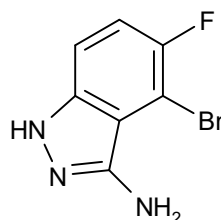


- 15 Una mezcla de 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (90 % de pureza, 2,72 g, 11,1 mmol), lauril sulfato de sodio (0,71 g, 2,46 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (5,95 g, 18,5 mmol) y acetato de amonio (4,74 g, 61,5 mmol) en agua (13 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de enfriar a RT, se añadió una solución de tiosulfato de sodio (2,18 g, 13,8 mmol) en agua (2,3 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (1,32 g, 44 % teórico).

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,73$ min, MS (ESIPos): $m/z = 217$ [M+H]⁺

Ejemplo 108A

4-Bromo-5-fluoro-1*H*-indazol-3-amina

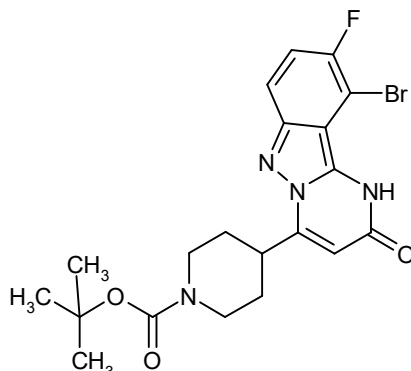


- 25 2-Bromo-3,6-difluorobenzonitrilo (1,32 g, 6,06 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con hidrato de hidracina (1,21 g, 24,2 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (1,25 g, 83 % teórico) en una pureza de 92 %.

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,78$ min, MS (ESIPos): $m/z = 230$ [M+H]⁺

Ejemplo 109A

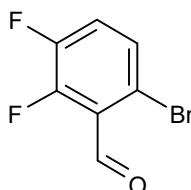
4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 4-Bromo-5-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (92 % de pureza, 1,25 g, 5,01 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,13 g, 6,00 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (50 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 ml). Se añadió fosfato de potasio (2,42 g, 11,4 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la recristalización en acetonitrilo/metanol proporcionaron el compuesto del título (0,70 g, 29 % teórico).
- 10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,16$ min, MS (ESIPos): $m/z = 466$ [M+H]⁺

Ejemplo 110A

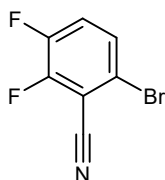
6-Bromo-2,3-difluorobenzaldehído



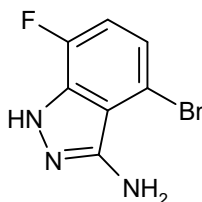
- 15 4-Bromo-1,2-difluorobenceno (5,00 g, 25,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 15,8 ml, 28,5 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (2,28 g, 31,1 mmol). Después de agitar a -78 °C durante unos 15 minutos adicionales, se añadieron ácido acético (6 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (2,59 g, 52 % teórico).
- 20 GC-MS (Procedimiento 2G): $R_t = 3,28$ min, MS (ESIPos): $m/z = 221$ [M+H]⁺

Ejemplo 111A

6-Bromo-2,3-difluorobenzonitrilo

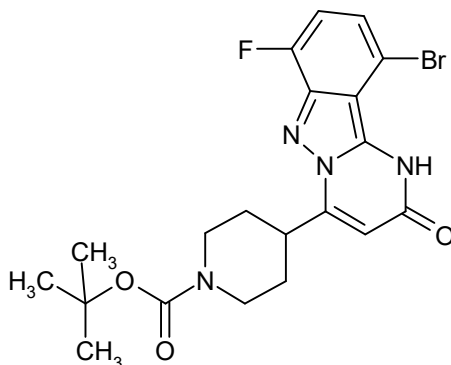


- 25 Una mezcla de 6-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (2,59 g, 11,7 mmol), lauril sulfato de sodio (0,68 g, 2,34 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (5,66 g, 17,6 mmol) y acetato de amonio (4,52 g, 58,6 mmol) en agua (12 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de enfriar a RT, se añadió una solución de tiosulfato de sodio (2,08 g, 13,1 mmol) en agua (2,2 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,78 g, 31 % teórico).
- 30 GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,59$ min, MS (ESIPos): $m/z = 217$ [M+H]⁺

Ejemplo 112A4-Bromo-7-fluoro-1*H*-indazol-3-amina

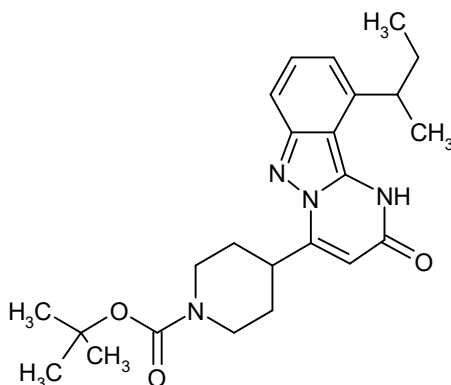
- 5 6-Bromo-2,3-difluorobenzonitrilo (0,78 g, 3,58 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,72 g, 14,3 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (0,77 g, 94 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,83$ min, MS (ESIPos): $m/z = 230$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 113A**4-(10-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 4-Bromo-7-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (0,77 g, 3,36 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,31 g, 3,70 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (30 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 ml). Se añadió fosfato de potasio (1,37 g, 6,46 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la recristalización en acetonitrilo/metanol proporcionaron el compuesto del título (0,48 g, 32 % teórico).

- 20 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,16$ min, MS (ESIPos): $m/z = 465$ [M+H]⁺

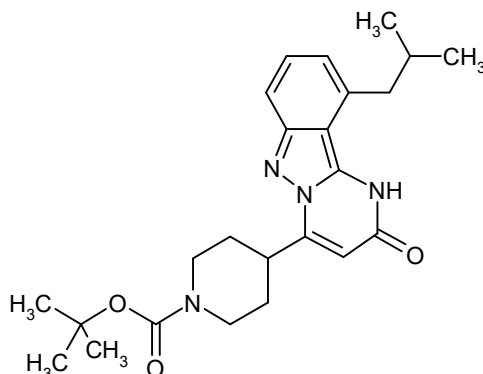
Ejemplo 114A4-(10-sec-butil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- Bajo argón, una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,11 g, 0,27 mmol), metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,04 g, 0,055 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (0,02 g, 0,055 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió cloruro de litio (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,50 ml, 2,73 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de isopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,50 ml, 2,73 mmol) gota a gota. Después de agitar a RT durante 16 h, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (28 mg, 24 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,26$ min, MS (ESIPos): $m/z = 425$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 115A**

4-(10-isobutil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

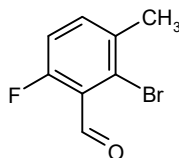


- Bajo argón, una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,50 mmol), metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,08 g, 0,10 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (0,04 g, 0,10 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió cloruro de litio (0,5 M en tetrahidrofurano, 9,90 ml, 4,96 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Bromuro de isopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 9,90 ml, 4,96 mmol) se añadió gota a gota. Después de agitar a RT durante 16 h, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (98 mg, 47 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,30$ min, MS (ESIPos): $m/z = 425$ [M+H]⁺

Ejemplo 116A

2-Bromo-6-fluoro-3-metilbenzaldehído

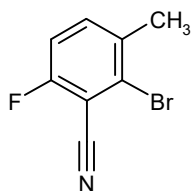


- 2-Bromo-4-fluoro-1-metilbenceno (5,00 g, 25,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 16,2 ml, 29,1 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (2,32 g, 31,7 mmol). Después de agitar a -78 °C durante unos 15 minutos adicionales, se añadieron ácido acético (6 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (6,05 g, 84 % teórico) en una pureza de 80 %.

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 4,38$ min, MS (ESIPos): $m/z = 217$ [M+H]⁺

Ejemplo 117A

2-Bromo-6-fluoro-3-metilbenzonitrilo

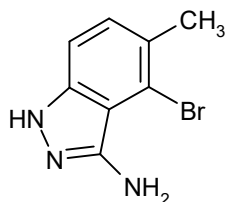


- Una mezcla de 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (80 % de pureza, 6,05 g, 22,2 mmol), lauril sulfato de sodio (1,61 g, 5,57 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (13,5 g, 41,8 mmol) y acetato de amonio (10,7 g, 139,4 mmol) en agua (30 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de enfriar a RT, se añadió una solución de tiosulfato de sodio (4,94 g, 31,2 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Una porción del residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para proporcionar el compuesto del título (1,03 g).

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 4,46$ min, MS (ESIPos): $m/z = 213$ [M+H]⁺

Ejemplo 118A

- 10 4-Bromo-5-metil-1*H*-indazol-3-amina

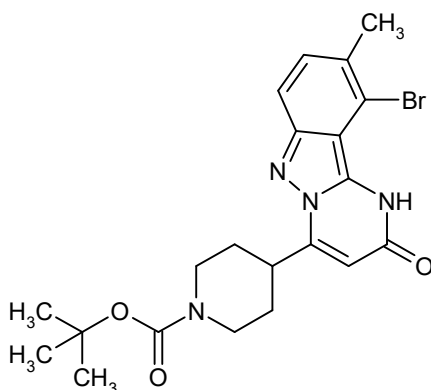


- 2-Bromo-6-fluoro-3-metilbenzonitrilo (0,30 g, 1,40 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,28 g, 5,6 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (0,28 g, 62 % teórico) en una pureza de 70 %.

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,90$ min, MS (ESIPos): $m/z = 226$ [M+H]⁺

Ejemplo 119A

4-[(10-bromo-9-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

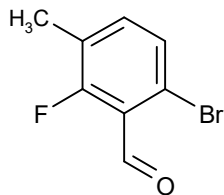


- 20 4-Bromo-5-metil-1*H*-indazol-3-amina (70 % de pureza, 0,28 g, 0,86 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,48 g, 1,36 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (12 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,53 g, 2,47 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,22 g, 56 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,21$ min, MS (ESIPos): $m/z = 461$ [M+H]⁺

Ejemplo 120A

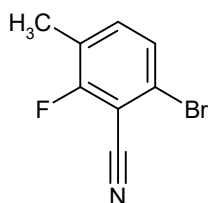
6-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído



- 4-Bromo-2-fluoro-1-metilbenceno (5,00 g, 26,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 16,2 ml, 29,1 mmol). Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (2,32 g, 31,7 mmol). Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante unos 15 minutos adicionales, se añadieron ácido acético (6 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (5,63 g, 83 % teórico) en una pureza de 85 %.
- 10 GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 4,35\text{ min}$, MS (ESIPos): $m/z = 217\text{ [M+H]}^+$

Ejemplo 121A

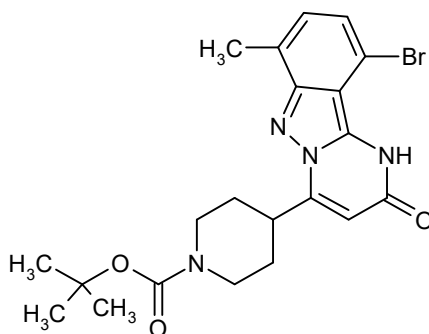
6-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



- Una mezcla de 6-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (85 % de pureza, 5,63 g, 22,1 mmol), lauril sulfato de sodio (1,50 g, 5,19 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (12,5 g, 38,9 mmol) y acetato de amonio (10,0 g, 129,7 mmol) en agua (30 ml) se agitó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Después de enfriar a RT, se añadió una solución de tiosulfato de sodio (4,60 g, 29,1 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Una porción del residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para proporcionar el compuesto del título (0,45 g).

Ejemplo 122A

4-[(10-bromo-7-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo]



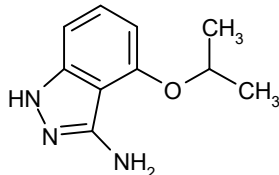
- 6-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (0,45 g, 2,09 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,42 g, 8,37 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, y concentrado al vacío.

- El residuo y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,82 g, 2,30 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (9 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,89 g, 4,17 mmol) y la mezcla se agitó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,47 g, 49 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,25$ min, MS (ESIPos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

Ejemplo 123A

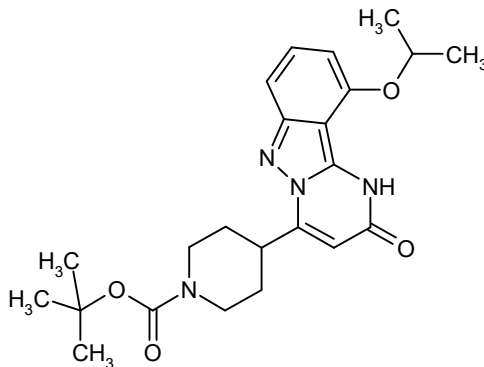
4-Isopropoxi-1*H*-indazol-3-amina



- 5 2-Fluoro-6-isopropoxibenzonitrilo (0,50 g, 2,79 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,56 g, 11,2 mmol). Después de agitar a reflujo durante 8 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (0,53 g, 90 % teórico) en una pureza de 90 %.
- 10 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,90$ min, MS (ESIPos): $m/z = 192$ $[M+H]^+$

Ejemplo 124A

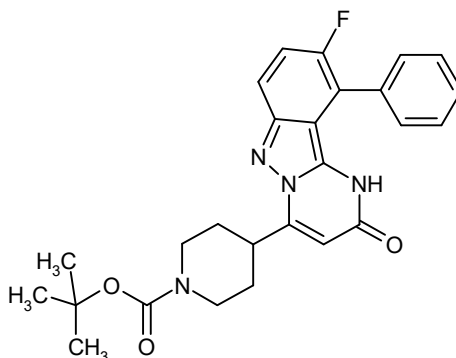
4-(10-isopropoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 4-Isopropoxi-1*H*-indazol-3-amina (90 % de pureza, 0,52 g, 2,45 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,06 g, 2,99 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (25 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,82 g, 3,88 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,14 g, 18 % teórico).
- 20 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,16$ min, MS (ESIPos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

Ejemplo 125A

4-(9-fluoro-2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



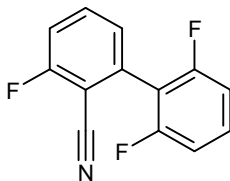
Bajo argón, 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(0,15 g, 0,32 mmol), ácido fenilborónico (0,043 g, 0,36 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (8 mg, 10 μ mol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (3 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (1,90 ml, 1,90 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (69 mg, 46 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,21$ min, MS (ESIPos): $m/z = 463$ [M+H]⁺

Ejemplo 126A

2',3,6'-Trifluorobifenil-2-carbonitrilo

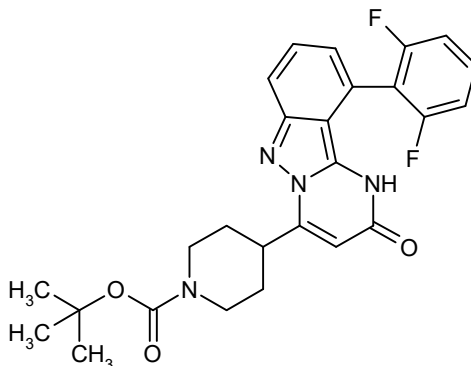


Bajo argón, 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (0,50 g, 2,50 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico (0,443 g, 2,75 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (63 mg, 0,08 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (30 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (14,8 ml, 14,8 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,19 g, 32 % teórico).

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 5,34$ min, MS (ESIPos): $m/z = 233$ [M]

Ejemplo 127A

4-[10-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

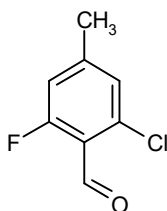


2',3,6'-Trifluorobifenil-2-carbonitrilo (0,19 g, 0,79 mmol) se disolvió en etanol (1 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,16 g, 3,17 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, se añadió una porción adicional de hidrato de hidracina (0,16 g, 3,17 mmol) a RT y se reanudó la agitación a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, y concentrado al vacío. El residuo y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,31 g, 0,87 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,33 g, 1,58 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La concentración al vacío y la purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,11 g, 28 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,23$ min, MS (ESIPos): $m/z = 481$ [M+H]⁺

Ejemplo 128A

2-Cloro-6-fluoro-4-metilbenzaldehído

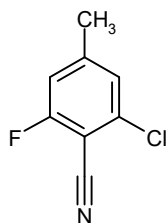


- 5 1-Cloro-3-fluoro-5-metilbenceno (5,00 g, 34,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 21,1 ml, 38,0 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (3,03 g, 41,5 mmol). Después de agitar a -78 °C durante unos 15 minutos adicionales, se añadieron ácido acético (8 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (2,83 g, 43 % teórico) en una pureza de 90 %.

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,91$ min, MS (ESIPos): $m/z = 171$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 129A**

2-Cloro-6-fluoro-4-metilbenzonitrilo

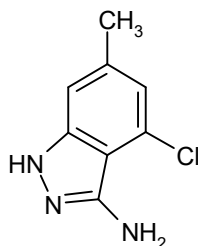


- 15 Una mezcla de 2-cloro-6-fluoro-4-metilbenzaldehído (90 % de pureza, 2,80 g, 14,6 mmol), lauril sulfato de sodio (0,94 g, 3,25 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (7,4 g, 24,3 mmol) y acetato de amonio (6,25 g, 81,1 mmol) en agua (20 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (1,34 g).

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,92$ min, MS (ESIPos): $m/z = 169$ [M+H]⁺

Ejemplo 130A

- 20 4-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-3-amina

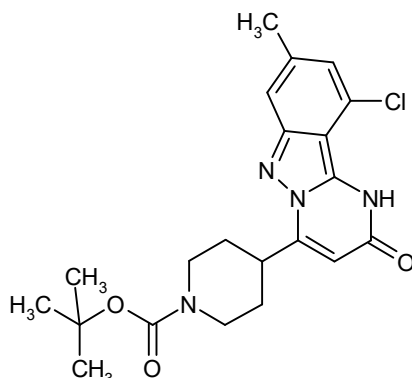


- 25 2-Cloro-6-fluoro-4-metilbenzonitrilo (1,33 g, 7,84 mmol) se disolvió en etanol (40 ml) y se trató con hidrato de hidracina (1,57 g, 31,3 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (1,20 g, 85 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,88$ min, MS (ESIPos): $m/z = 182$ [M+H]⁺

Ejemplo 131A

4-(10-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

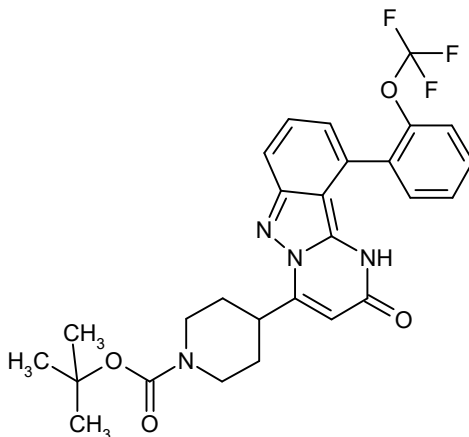


- 5 4-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-3-amina (0,40 g, 2,20 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,86 g, 2,42 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (18 ml) y se sometieron a reflujo 2 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (18 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,74 g, 3,47 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se tomó en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (0,32 g, 45 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,15$ min, MS (ESIPos): $m/z = 417$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 132A**

4-{2-oxo-10-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

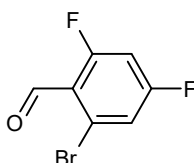


- 15 Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-trifluorometoxifenilborónico (0,10 g, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μmol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (4 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (2,55 ml, 2,55 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (107 mg, 45 % teórico).

- 20 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,27$ min, MS (ESIPos): $m/z = 529$ [M+H]⁺

Ejemplo 133A

2-Bromo-4,6-difluorobenzaldehído



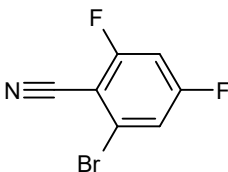
1-Bromo-3,5-difluoro-2-yodobenceno (5,00 g, 15,7 mmol) se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) y se enfrió a

0 °C. Se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (1,3 M en tetrahidrofurano, 12,7 ml, 16,5 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió 4-formilmorfolina (1,99 g, 17,2 mmol). La mezcla se calentó a RT y se agitó a RT durante 4 h. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico (1 M en agua), se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico (1M en agua), agua, y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (2,70 g, 70 % teórico) en una pureza de 92 %.

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,37$ min, MS (ESIPos): $m/z = 219$ [M+H]⁺

Ejemplo 134A

2-Bromo-4,6-difluorobenzonitrilo

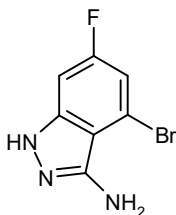


Una mezcla de 2-bromo-4,6-difluorobenzaldehído (92 % de pureza, 2,68 g, 11,1 mmol), lauril sulfato de sodio (0,70 g, 2,43 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (5,86 g, 18,2 mmol) y acetato de amonio (4,67 g, 60,6 mmol) en agua (20 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 16 % teórico) en una pureza de 90 %.

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,36$ min, MS (ESIPos): $m/z = 217$ [M+H]⁺

Ejemplo 135A

4-Bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-amina

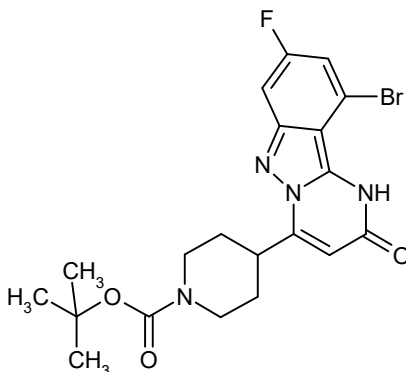


2-Bromo-4,6-difluorobenzonitrilo (90 % de pureza, 0,45 g, 1,85 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,41 g, 8,3 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir una mezcla que contiene el compuesto del título (0,38 g, 20 % teórico) en una pureza de 25 % que se llevó a la próxima etapa sin purificación adicional.

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,86$ min, MS (ESIPos): $m/z = 230$ [M+H]⁺

Ejemplo 136A

4-(10-bromo-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

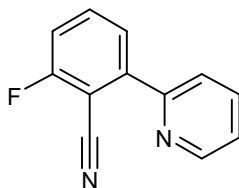


- 4-Bromo-6-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (25 % de pureza, 0,38 g, 0,41 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,65 g, 1,82 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se sometieron a reflujo 2 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,49 g, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h.
- 5 Después de la concentración al vacío, el residuo se tomó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (23 mg, 17 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,19$ min, MS (ESIPos): $m/z = 465$ [M+H]⁺

Ejemplo 137A

- 10 2-Fluoro-6-(piridin-2-il)benzonitrilo

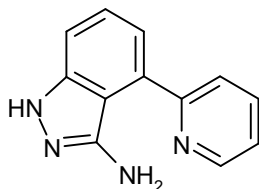


- Bajo argón, bromuro de 2-piridilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 13 ml, 6,5 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml), y se añadieron 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 5,00 mmol), metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (127 mg, 150 μmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (72 mg, 150 μmol). Después de agitar a RT durante 16 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (263 mg, 27 % teórico).
- 15

LC-MS (Procedimiento 3B): $R_t = 1,81$ min, MS (ESIPos): $m/z = 199$ [M+H]⁺

Ejemplo 138A

- 20 4-(Piridin-2-il)-1*H*-indazol-3-amina

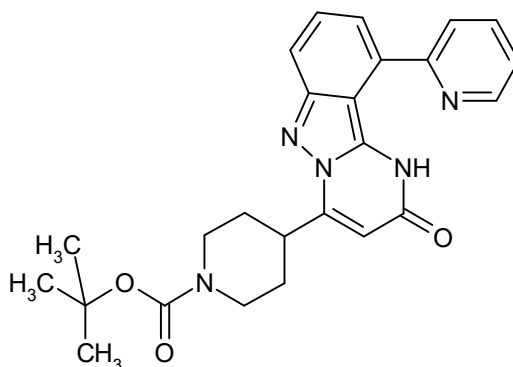


- 2-Fluoro-6-(piridin-2-il)benzonitrilo (0,26 g, 1,31 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,26 g, 5,25 mmol). Después de agitar a reflujo durante 2 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 83 % teórico) en una pureza de 75 %.
- 25

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,53$ min, MS (ESIPos): $m/z = 211$ [M+H]⁺

Ejemplo 139A

- 30 4-[2-oxo-10-(piridin-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

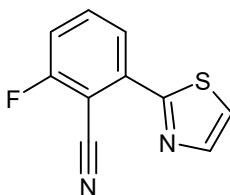


5 4-(Piridin-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (75 % de pureza, 0,31 g, 1,09 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,57 g, 1,60 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se sometieron a reflujo 2 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,80 g, 3,75 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se tomó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,34 g, 54 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,14$ min, MS (ESIPos): $m/z = 446$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 140A**

2-Fluoro-6-(1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

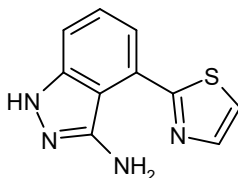


15 Bajo argón, bromuro de 2-tiazolozinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 13 ml, 6,5 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml), y 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 5,00 mmol), se añadieron metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (127 mg, 150 μmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (72 mg, 150 μmol). Después de agitar a RT durante 16 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (248 mg, 24 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,87$ min, MS (ESIPos): $m/z = 205$ [M+H]⁺

20 **Ejemplo 141A**

4-(1,3-Tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina

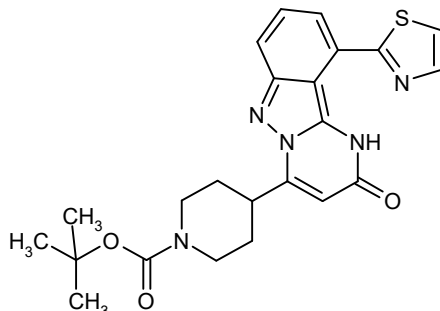


25 2-Fluoro-6-(1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo (0,25 g, 1,21 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,24 g, 4,86 mmol). Después de agitar a reflujo durante 2 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para proporcionar el compuesto del título (0,29 g, 76 % teórico) en una pureza de 70 %.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,66$ min, MS (ESIPos): $m/z = 217$ [M+H]⁺

30 **Ejemplo 142A**

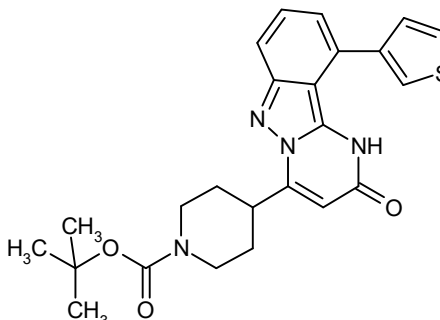
4-[2-oxo-10-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 4-(1,3-Tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (70 % de pureza, 0,29 g, 0,98 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,55 g, 1,55 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se sometieron a reflujo 2 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,74 g, 3,49 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se tomó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (0,28 g, 50 % teórico).
- 10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,21$ min, MS (ESIPos): $m/z = 452$ [M+H]⁺

Ejemplo 143A

4-[2-oxo-10-(3-tienil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

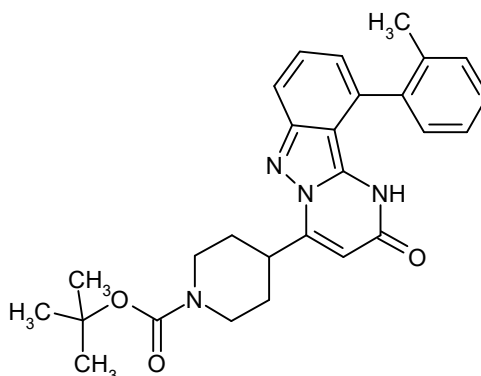


- 15 Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 3-tienilborónico (63 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μmol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (4 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (2,55 ml, 2,55 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el
- 20 compuesto del título (98 mg, 49 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,18$ min, MS (ESIPos): $m/z = 451$ [M+H]⁺

Ejemplo 144A

4-[10-(2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

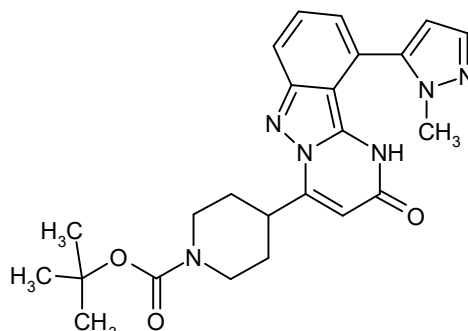


5 Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (67 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (4 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (2,55 ml, 2,55 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (150 mg, 73 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,26$ min, MS (ESIPos): $m/z = 459$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 145A**

4-[10-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

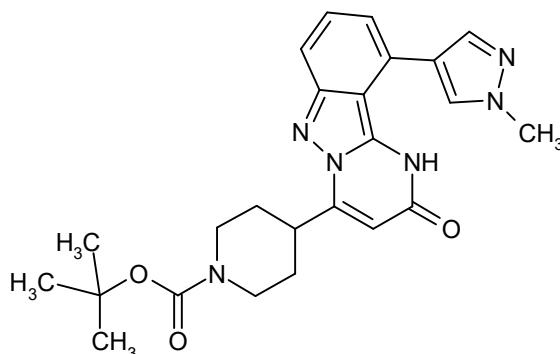


15 Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (102 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (4 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (2,55 ml, 2,55 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 48 h. Se añadió metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) adicional y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 70 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,05$ min, MS (ESIPos): $m/z = 449$ [M+H]⁺

20 **Ejemplo 146A**

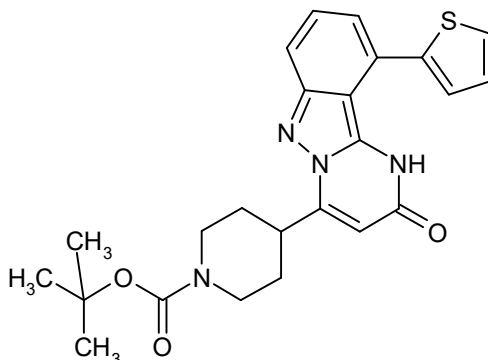
4-[10-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borónico (62 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (4 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (2,55 ml, 2,55 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 48 h. Se añadió metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) adicional y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para proporcionar el compuesto del título (121 mg, 60 % teórico).
- 10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,03$ min, MS (ESIPos): $m/z = 449$ [M+H]⁺

Ejemplo 147A

4-[2-oxo-10-(2-tienil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

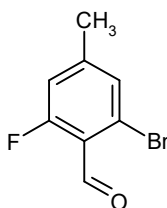


- 15 Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-tienilborónico (63 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (4 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (2,55 ml, 2,55 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 48 h. Se añadió metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) adicional y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para proporcionar el compuesto del título (121 mg, 60 % teórico).
- 20

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,21$ min, MS (ESIPos): $m/z = 451$ [M+H]⁺

Ejemplo 148A

2-Bromo-6-fluoro-4-metilbenzaldehído

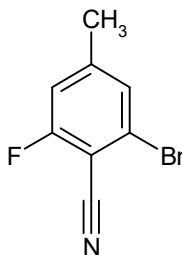


1-Bromo-3-fluoro-5-metilbenceno (5,00 g, 26,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 16,2 ml, 29,1 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (2,32 g, 31,7 mmol). Después de agitar a -78 °C durante unos 15 minutos adicionales, se añadieron ácido acético (6 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (5,45 g, 95 % teórico).

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 4,39$ min, MS (ESIPos): $m/z = 217$ [M+H]⁺

Ejemplo 149A

2-Bromo-6-fluoro-4-metilbenzonitrilo

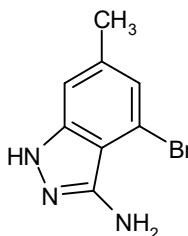


Una mezcla de 2-bromo-6-fluoro-4-metilbenzaldehído (5,45 g, 25,1 mmol), lauril sulfato de sodio (1,45 g, 5,03 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (12,1 g, 37,7 mmol) y acetato de amonio (9,68 g, 125,6 mmol) en agua (25 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (4,26 g, 79 % teórico).

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 4,43$ min, MS (ESIPos): $m/z = 215$ [M+H]⁺

Ejemplo 150A

4-Bromo-6-metil-1*H*-indazol-3-amina

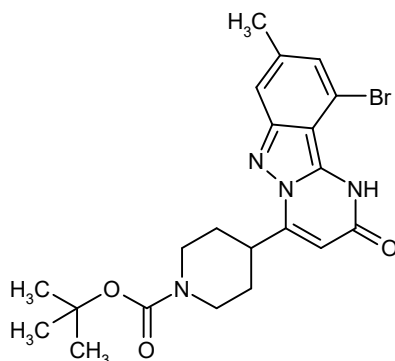


2-Bromo-6-fluoro-4-metilbenzonitrilo (4,26 g, 19,9 mmol) se disolvió en etanol (100 ml) y se trató con hidrato de hidracina (3,99 g, 79,6 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (4,40 g, 41 % teórico) en una pureza de 42 %.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,72$ min, MS (ESIPos): $m/z = 226$ [M+H]⁺

Ejemplo 151A

4-(10-bromo-8-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

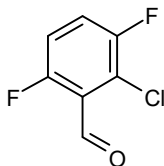


5 4-Bromo-6-metil-1*H*-indazol-3-amina (42 % de pureza, 300 mg, 0,42 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,52 g, 1,46 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (13 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,56 g, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se tomó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (0,40 g, 89 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,19$ min, MS (ESIPos): $m/z = 461$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 152A**

2-Cloro-3,6-difluorobenzaldehído

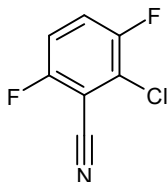


15 2-Cloro-1,4-difluorobenceno (1,78 g, 12,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 7,3 ml, 13,2 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,05 g, 14,4 mmol). Después de agitar a -78 °C durante unos 15 minutos adicionales, se añadió ácido acético (3 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (1,51 g, 71 % teórico).

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,25$ min, MS (ESIPos): $m/z = 177$ [M+H]⁺

20 **Ejemplo 153A**

2-Cloro-3,6-difluorobenzonitrilo

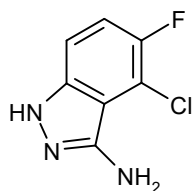


25 Una mezcla de 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído (1,51 g, 8,5 mmol), lauril sulfato de sodio (0,49 g, 1,71 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (4,12 g, 12,8 mmol) y acetato de amonio (3,29 g, 42,7 mmol) en agua (9 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (0,42 g, 28 % teórico) en una pureza de 60 %.

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 2,80$ min, MS (ESIPos): $m/z = 175$ [M+H]⁺

Ejemplo 154A

30 4-Cloro-5-fluoro-1*H*-indazol-3-amina

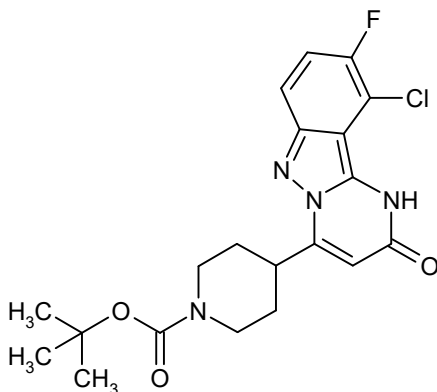


- 2-cloro-3,6-difluorobenzonitrilo (pureza 60 %, 0,42 g, 1,45 mmol) se disolvió en etanol (12 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,49 g, 9,68 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (0,32 g, 99 % teórico) en una pureza de 85 %.

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,63$ min, MS (ESIPos): $m/z = 186$ [M+H]⁺

Ejemplo 155A

- 10 4-(10-cloro-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

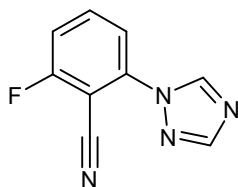


- 15 4-Cloro-5-fluoro-1H-indazol-3-amina (85 % de pureza, 319 mg, 1,46 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,67 g, 1,89 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (16 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,73 g, 3,43 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se tomó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (0,43 g, 70 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,12$ min, MS (ESIPos): $m/z = 421$ [M+H]⁺

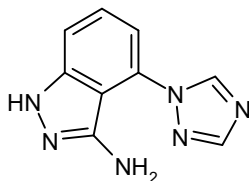
Ejemplo 156A

- 20 2-Fluoro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo

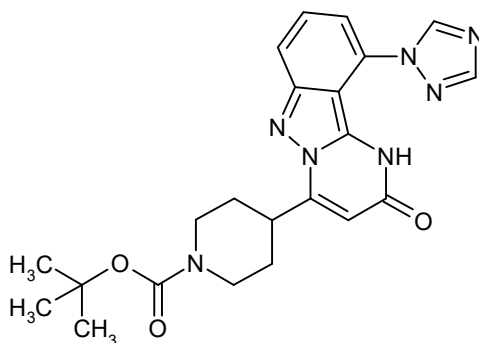


- 25 Bajo argón, 2,6-difluorobenzonitrilo (1,00 g, 7,19 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (4 ml), y se añadieron 1,2,4-triazol (0,52 g, 7,48 mmol) y carbonato de cesio (2,44 g, 7,48 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Después de enfriar a RT, agua (20 ml) se añadió y la agitación continuó durante 15 min. El precipitado se filtró y se lavó con agua (10 ml). El sólido se tomó en diclorometano/agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y concentrado al vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo, Gradiente) proporcionaron el compuesto del título (0,25 g, 18 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,62$ min, MS (ESIPos): $m/z = 189$ [M+H]⁺

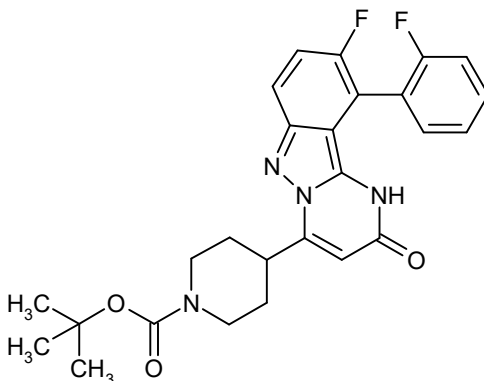
Ejemplo 157A4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina

- 5 2-Fluoro-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoniitrilo (0,25 g, 1,3 mmol) se disolvió en etanol (2,5 ml) y se trató con hidrato de hidracina (0,27 g, 5,3 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 9 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (0,18 g, 66 % teórico).

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 8,04$ min, MS (ESIPos): $m/z = 200$ [M+H]⁺10 **Ejemplo 158A**4-[2-oxo-10-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina (180 mg, 0,88 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,34 g, 0,97 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8,5 ml) y se sometieron a reflujo 5 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,39 g, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de enfriar a RT, se añadió agua (24 ml), y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M). El precipitado se recolectó por medio de filtración, se lavó con agua y acetonitrilo, y se secó para proporcionar el compuesto del título (96 mg, 23 % teórico).

- 20 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,95$ min, MS (ESIPos): $m/z = 436$ [M+H]⁺

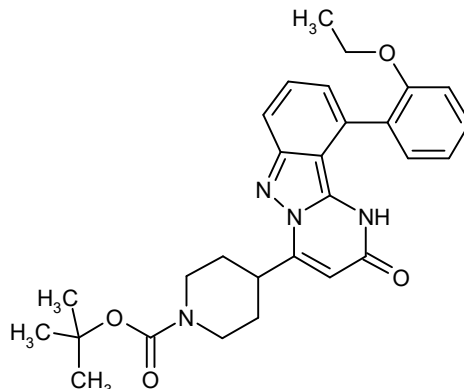
Ejemplo 159A4-[9-fluoro-10-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butiloBajo argón, 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(pureza 70 %, 0,10 g, 0,16 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (24 mg, 0,17 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (4 mg, 5 μ mol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (2 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (0,90 ml, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (43 mg, 57 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,21$ min, MS (ESIPos): $m/z = 481$ [M+H]⁺

Ejemplo 160A

4-[10-(2-etoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10

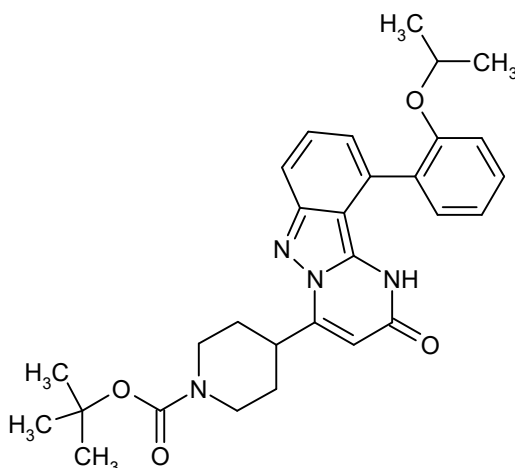
Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-etoxifenilborónico (82 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (4 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (2,65 ml, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 69 % teórico).

15

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,23$ min, MS (ESIPos): $m/z = 489$ [M+H]⁺

Ejemplo 161A

4-[10-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

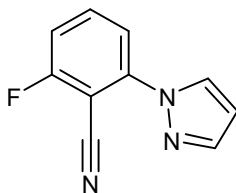


20

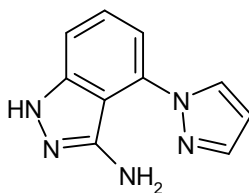
Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-isopropoxifenilborónico (89 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 μ mol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (4 ml). Se añadió solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (2,65 ml, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a HPLC preparativa (Procedimiento 1A) para proporcionar el compuesto del título (134 mg, 59 % teórico).

25

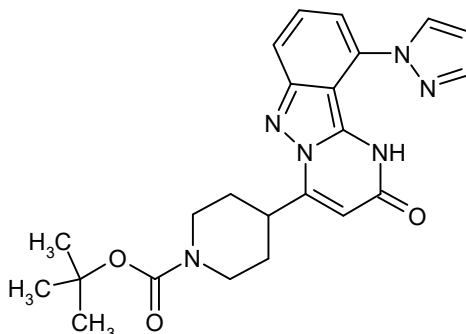
LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,33$ min, MS (ESIPos): $m/z = 503$ [M+H]⁺

Ejemplo 162A2-Fluoro-6-(1*H*-pirazol-1-il)benzonitrilo

- 5 Bajo argón, 2,6-difluorobenzonitrilo (4,00 g, 28,8 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (16 ml), y se añadieron pirazol (2,04 g, 29,9 mmol) y carbonato de cesio (9,74 g, 29,9 mmol). Después de agitar la mezcla a 50 °C durante 11 h, se añadió pirazol adicional (1,18 g, 17,3 mmol) y se reanudó la agitación a 50 °C durante 6 h. Después de enfriar a RT, agua (80 ml) se añadió y la agitación continuó durante 15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, y concentraron al vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo, Gradiente)
- 10 proporcionaron el compuesto del título (4,16 g, 70 % teórico) en una pureza de 90 %.

GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 5,28$ min, MS (ESIPos): $m/z = 187$ [M+H]⁺**Ejemplo 163A**4-(1*H*-Pirazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina

- 15 2-Fluoro-6-(1*H*-pirazol-1-il)benzonitrilo (pureza 90 %, 4,16 g, 20,2 mmol) se disolvió en etanol (45 ml) y se trató con hidrato de hidracina (4,05 g, 80,9 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 7 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se secaron. La purificación por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo, Gradiente) proporcionaron el compuesto del título (2,65 g, 66 % teórico).
- 20

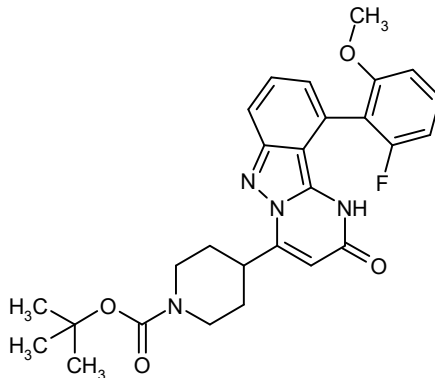
LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,59$ min, MS (ESIPos): $m/z = 200$ [M+H]⁺**Ejemplo 164A**4-[2-oxo-10-(1*H*-pirazol-1-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 4-(1*H*-Pirazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina (500 mg, 2,51 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,98 g, 2,76 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8,5 ml) y se sometieron a reflujo 5 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,39 g, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de enfriar a RT, se añadió agua (24 ml), y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M).
- 30 El precipitado se recolectó por medio de filtración, se lavó con agua y acetonitrilo, y se secó para proporcionar el compuesto del título (96 mg, 23 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,95$ min, MS (ESIPos): $m/z = 436$ [M+H]⁺

Ejemplo 165A

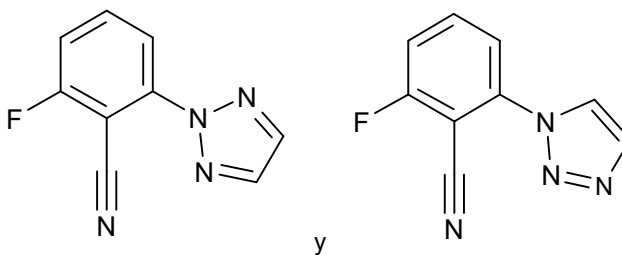
4-[10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Bajo argón, 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (104 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano desgasificado (1,5 ml) y se trató con solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (0,44 ml, 0,44 mmol). Después de agitar a RT durante 15 min, se añadió una solución de ácido 2-fluoro-6-metoxiborónico (38 mg, 0,22 mmol) y 1-bromo-3,5-difluorobenceno (43 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (0,5 ml) y la agitación se reanudó a RT durante 15 min. La mezcla se tomó en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó en sulfato de sodio. La separación por medio de cromatografía en columna (gradiente ciclohexano/acetato de etilo) seguido por HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionaron el compuesto del título (21 mg, 36 % teórico).
- 10
- 15 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,18$ min, MS (ESIPos): $m/z = 493$ [M+H]⁺

Ejemplo 166A

La mezcla de isómeros de 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo y 2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo



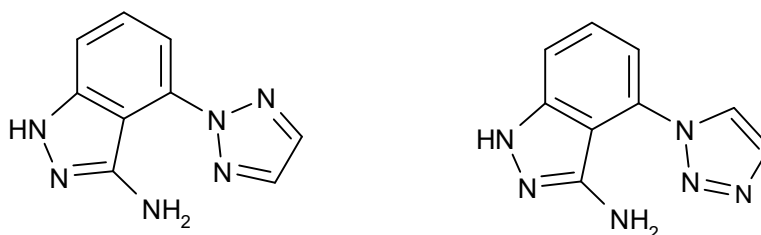
- 20 Bajo argón, 2,6-difluorobenzonitrilo (5,00 g, 35,9 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (20 ml), y se añadieron 1,2,3-triazol (2,58 g, 37,4 mmol) y carbonato de cesio (12,18 g, 37,4 mmol). Después de agitar la mezcla a 50 °C durante 10 h, se añadió 1,2,3-triazol adicional (1,25 g, 18,7 mmol) y se reanudó la agitación a 50 °C durante 6 h. Después de enfriar a RT, se añadió agua (90 ml) y la agitación continuó durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, y concentraron al vacío para proporcionar una mezcla de los isómeros de los compuestos del título (ca 7:1, 9,73 g, 65 % teórico) en una pureza de 46 %.
- 25

Isómero mayor (2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo): GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 5,56$ min, MS (ESIPos): $m/z = 188$ [M+H]⁺

Isómero menor (2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo): GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 5,92$ min, MS (ESIPos): $m/z = 188$ [M+H]⁺

- 30 **Ejemplos 167A y 168A**

4-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina y 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina

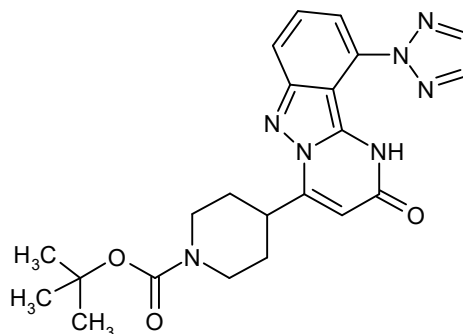


La mezcla 7:1 de 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo y 2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo obtenida en el ejemplo 166A (pureza 46 %, 9,73 g, 23,8 mmol) se disolvió en etanol (80 ml) y se trató con hidrato de hidracina (7,25 g, 144,8 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 7 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y concentrado al vacío. La separación y la purificación por cromatografía en columna (eluyente diclorometano, posteriormente diclorometano/etanol) proporcionaron los dos isómeros 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (1,13 g, 23 % teórico) y 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina (0,29 g, 6 % teórico).

- 10 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina: LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,64$ min, MS (ESIPos): $m/z = 201$ [M+H]⁺
 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina: LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,67$ min, MS (ESIPos): $m/z = 201$ [M+H]⁺

Ejemplo 169A

4-[2-oxo-10-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

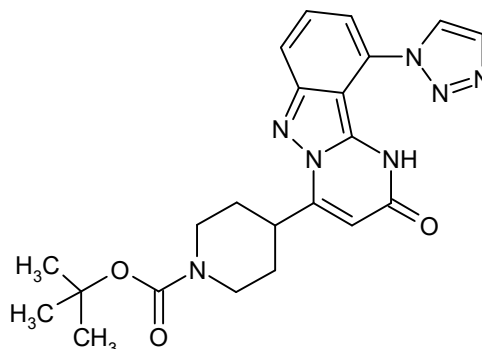


- 15 4-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (500 mg, 2,37 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,93 g, 2,61 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8,5 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,94 g, 4,45 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar a RT, se añadió agua, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M). El precipitado se recolectó por medio de filtración, se trituró con acetonitrilo, y se secó para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 77 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,11$ min, MS (ESIPos): $m/z = 436$ [M+H]⁺

Ejemplo 170A

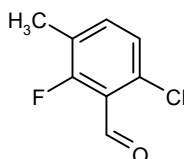
4-[2-oxo-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 4-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina (280 mg, 2,37 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,53 g, 1,49 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8,5 ml) y se sometieron a reflujo 4 h. Se añadió 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo adicional (0,24 g, 0,68 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo otras 6 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,70 g, 3,28 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de enfriar a RT, se añadió agua, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y se dejó estacionar durante la noche. El precipitado se recolectó por medio de filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 23 % teórico).
- 10 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,01$ min, MS (ESIPos): $m/z = 436$ [M+H]⁺

Ejemplo 171A

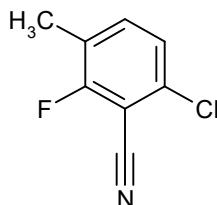
6-Cloro-2-fluoro-3-metilbenzaldehído



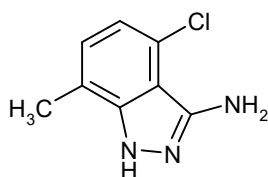
- 15 4-Cloro-2-fluorotolueno (5,00 g, 34,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropil amida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 21,1 ml, 38,0 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (3,03 g, 41,5 mmol). Después de agitar a -78 °C durante unos 15 minutos adicionales, se añadieron ácido acético (8 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a RT. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (5,93 g, 94 % teórico).
- 20 GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,86$ min, MS (ESIPos): $m/z = 172$ [M+H]⁺

Ejemplo 172A

6-Cloro-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



- 25 Una mezcla de 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (5,90 g, 34,2 mmol), lauril sulfato de sodio (1,97 g, 6,84 mmol), (Diacetoxiyodo)benceno (16,5 g, 51,3 mmol) y acetato de amonio (13,2 g, 170,9 mmol) en agua (35 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (1,12 g, 19 % teórico).
- GC-MS (Procedimiento 1G): $R_t = 3,90$ min, MS (ESIPos): $m/z = 169$ [M+H]⁺

Ejemplo 173A4-Cloro-7-metil-1*H*-indazol-3-amina

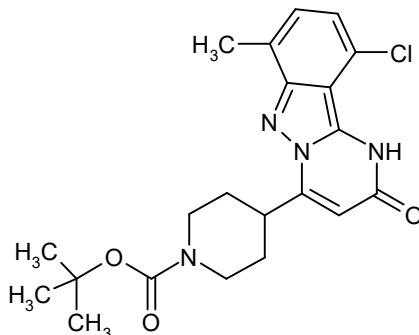
- 35 6-Cloro-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1,12 g, 6,60 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con hidrato de hidracina (1,32 g, 26,4 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 6 h, la mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron

al vacío y se secaron para producir el compuesto del título (1,25 g, 99 % teórico) en una pureza de 95 %.

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,87$ min, MS (ESIPos): $m/z = 182$ [M+H]⁺

Ejemplo 174A

4-(10-cloro-7-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5

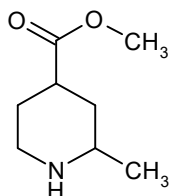
4-Cloro-7-metil-1*H*-indazol-3-amina (pureza 95 %, 200 mg, 1,05 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (409 mg, 1,15 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se sometieron a reflujo 2 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 ml). Se añadió fosfato de potasio (0,30 g, 1,43 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de la concentración al vacío, la purificación por medio de HPLC preparativa (Procedimiento 1A) proporcionó el compuesto del título (230 g, 77 % teórico).

10

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,24$ min, MS (ESIPos): $m/z = 417$ [M+H]⁺

Ejemplo 175A

2-metilpiperidin-4-carboxilato de *Cis*-metilo



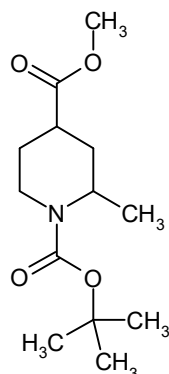
15

Una solución de 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de (+)-*Cis*-1-bencil 4-metilo (21,15 g, 72,60 mmol) en etanol (250 ml) se trató con paladio en carbón 10 % (1,54 g, 1,45 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a presión normal y RT durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó y secó al vacío para producir el compuesto del título (11,42 g, 95 % teórico).

20 LC-MS (MCW-ZQ3-EXT-B): $R_t = 1,10$ min, MS (ESIPos): $m/z = 158$ [M+H]⁺

Ejemplo 176A

2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de *Cis*-1-*terc*-butil 4-metilo

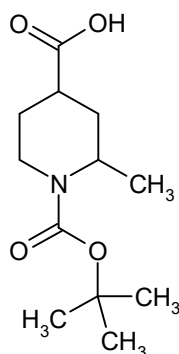


- 5 A una solución de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de *cis*-*terc*-butilo metilo obtenida en el ejemplo 175A(11,70 g, 74,42 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) bajo atmósfera de argón se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (19,49 g, 89,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío y el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se trató con una solución acuosa de ácido cítrico 10 %. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 10 %, con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para producir el compuesto del título (23,69 g, 90 % teórico, 73 % puro de acuerdo con RMN). El producto bruto se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

MS (ESIPos): $m/z = 258 [M+H]^+$

10 **Ejemplo 177A**

Ácido *Cis*-1-(*terc*-butoxicarbonilo)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



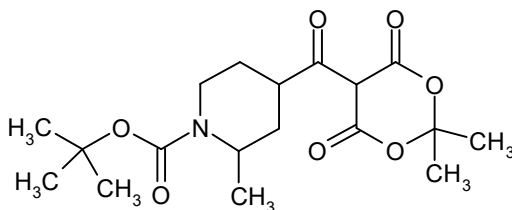
- 15 A una solución de 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de *cis*-1-*terc*-butil 4-metilo obtenida en el ejemplo 176A (23,69 g, 92,06 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (250 ml) y agua (125 ml) se añadió hidróxido de litio (8,82 g, 368,24 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a RT. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó en agua y acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se trató con HCl 1 M hasta obtener pH 4 y posteriormente se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (14,85 g, 66 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,45$ min, MS (ESIPos): $m/z = 242 [M-H]^-$

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,33$ (bs, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,04 (d, 3H).

Ejemplo 178A

4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (+)-*Cis-terc*-butilo



- 25 A una solución de ácido *cis*-1-(*terc*-butoxicarbonilo)-2-metilpiperidin-4-carboxílico obtenida en el ejemplo 177A(1,00 g, 4,11 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0,65 g, 4,52 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,75 g, 6,16 mmol). Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadió en porciones clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,10 g, 5,75 mmol) y posteriormente la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se diluyó en diclorometano y posteriormente se trató con HCl 1 M. Después de esto las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1M, agua y salmuera y finalmente se secó en sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para producir el compuesto del título (1,49 g, 94 % teórico).

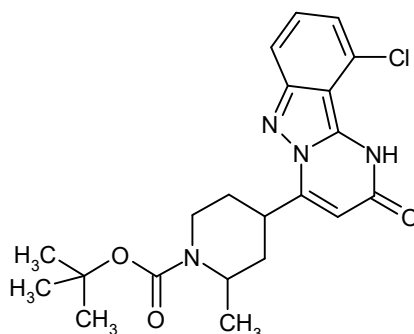
LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,18$ min, MS (ESIPos): $m/z = 370 [M+H]^+$

$[\alpha]^{20} = +65,33$ (c. 0,375, metanol) WL=589 nm

Ejemplo 179A

- 35 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (+)-*Cis-terc*-butilo [isómero

cis enantioméricamente puro]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento general 1A a partir de 0,26 g (1,48 mmol) 4-cloro-1H-indazol-3-amina y 0,55 g (1,48 mmol) 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (+)-*cis*-terc-butilo. Posteriormente la mezcla se diluyó con agua y se trató con ácido clorhídrico 1 N hasta obtener pH 5 y finalmente se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó en sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y se secó al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron y liofilizaron durante la noche. Se observó epimerización y se obtuvo una mezcla de diastereómeros que se separaron mediante el Procedimiento 5C para producir el compuesto del título, que posteriormente se agitó en acetonitrilo. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó durante la noche al vacío a 60 °C para producir el compuesto del título. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 1A). Las fracciones del producto combinado se evaporaron y liofilizaron durante la noche para producir el compuesto del título (65 mg, 10 % teórico).

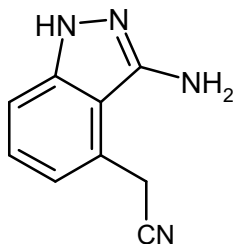
LC-MS (Procedimiento 1B): RT = 1,18 min, MS (ESIPos): m/z = 417 (M+H)⁺

15 HPLC (Procedimiento 5E): R_t = 7,19 min

[α]²⁰ = +24,9 (c. 0,30, metanol) WL=589 nm

Ejemplo 180A

(3-amino-1H-indazol-4-il)acetonitrilo

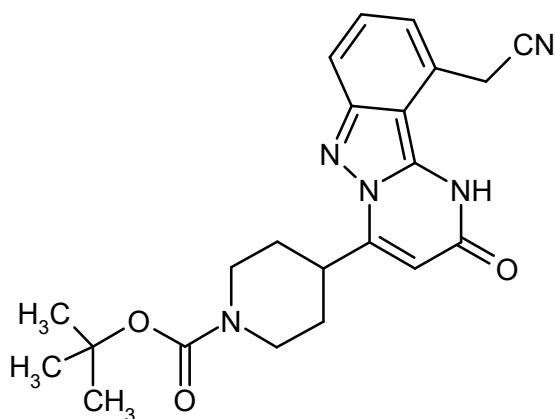


20 A una solución de 2-(cianometil)-6-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 6,24 mmol) en etanol (12 ml) bajo argón se añadió hidrato de hidracina (2,38 ml, 25,0 mmol) a RT. La mezcla se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a RT y se concentró al vacío y posteriormente el residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (0,80 g, 62 % teórico, 80 % puro de acuerdo con LC-MS).

LC-MS (Procedimiento 2B): R_t = 1,54 min, MS (ESIPos): m/z = 173 [M+H]⁺

Ejemplo 181A

4-[10-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidropirrido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

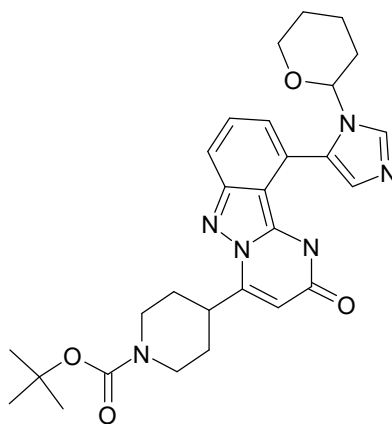


- 5 (3-amino-1H-indazol-4-il)acetonitrilo (pureza 80 %, 589 mg, 2,74 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (863 mg, 2,28 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8,6 ml) y se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (8,6 ml). Se añadió fosfato de potasio (969 mg, 4,57 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se neutralizó (pH 6) mediante la adición de HCl 1 N y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y finalmente se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2A) para producir el compuesto del título (15 mg, 2 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,02$ min, MS (ESIPos): $m/z = 408$ [M+H]⁺

10 **Ejemplo 182A**

4-{2-oxo-10-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-imidazol-5-il]-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

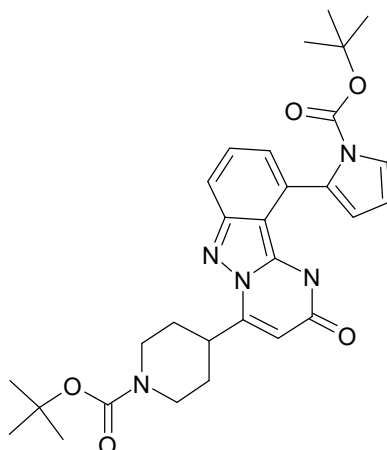


- 15 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,45 mmol) y 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-imidazol (187 mg, 0,67 mmol) se disolvieron en *N,N*-Dimetilformamida (5 ml) y se trató con solución de carbonato de sodio (2 M en agua, 0,89 ml). Después de desgasificar, se añadió la solución de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio(II) (16,4 mg, 0,02 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 16 h, la mezcla se separó por medio de HPLC de fase inversa (gradiente acetonitrilo/agua con 0,1 % ácido trifluoroacético) que proporcionó el compuesto del título (55,4 mg, 25 % teórico).

- 20 LC-MS (Procedimiento 5B): $R_t = 0,84$ min, MS (ESIPos): $m/z = 519,5$ [M+H]⁺

Ejemplo 183A

4-{10-[1-(*tert*-butoxicarbonilo)-1*H*-pirrol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

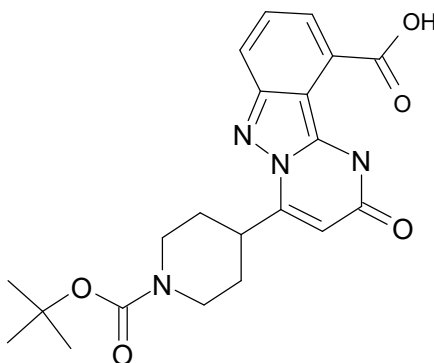


- 5 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,45 mmol) y ácido [1-(*tert*-butoxicarbonilo)-1*H*-pirrol-2-il]borónico (142 mg, 0,67 mmol) se disolvieron en *N,N*-Dimetilformamida (5 ml) y se trató con solución de carbonato de sodio (2M en agua, 0,89 ml). Después de desgasificar, se añadió la solución 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio(II) (16,4 mg, 0,02 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 16 h, la mezcla se separó por medio de HPLC de fase inversa (gradiente acetonitrilo/agua con 0,1 % ácido trifluoroacético) que proporcionó el compuesto del título (149 mg, 61 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 5B): $R_t = 1,26$ min, MS (ESIPos): $m/z = 534,5$ [M+H]⁺

Ejemplo 184A

- 10 Ácido 4-[1-(*tert*-butoxicarbonilo)piperidin-4-il]-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carboxílico

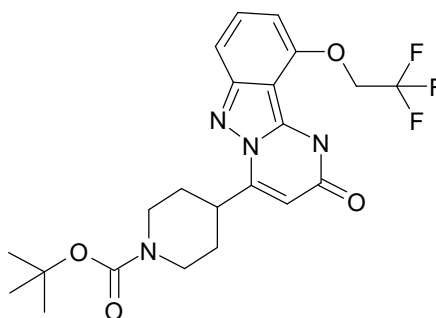


- 15 4-(10-ciano-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 78A) (200 mg, 0,51 mmol) y solución de hidróxido de amonio (2 M en agua, 25 ml, 50,8 mol) se disolvieron en agua (5 ml) y etanol (40 ml). Después de agitar a 100 °C durante 4 h y 2 d a rt, la mezcla se desarrolló 3x con solución de acetato de etilo y ácido cítrico (10 % en agua). Las fases orgánicas se lavaron con agua y secaron con sulfato de sodio. El secado al vacío proporcionó el compuesto del título (187 mg, 84 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 5B): $R_t = 0,95$ min, MS (ESIPos): $m/z = 412,3$ [M+H]⁺

Ejemplo 185A

4-[2-oxo-10-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

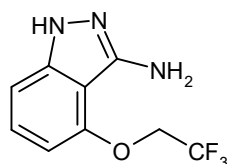


- 5 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (338 mg, 0,95 mmol, 1,1 eq) y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-3-amina (200 mg, 0,86 mmol, 1 eq) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml) y se sometieron a reflujo 3 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 ml). Se añadió fosfato de potasio (368 mg, 1,7 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de la concentración al vacío, la purificación por medio de HPLC de fase inversa (gradiente acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico) proporcionaron el compuesto del título (190 mg, 47 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,04$ min, MS (ESIPos): $m/z = 467$ [M+H]⁺

Ejemplo 186A

- 10 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol-3-amina



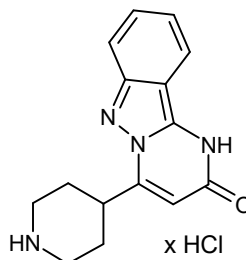
- 15 A una solución de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 4,56 mmol, 1 eq) en etanol (30 ml) se añadió hidrato de hidracina (0,88 ml, 18 mmol, 4 eq) a RT. La mezcla se agitó a RT durante 16 h y se calentó a 70 °C durante la noche. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y el residuo obtenido se purificó por medio de HPLC de fase inversa (gradiente acetonitrilo/agua con 0,1 % ácido trifluoroacético) proporcionaron el compuesto del título (430 mg, 35 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 7B): $R_t = 1,89$ min, MS (ESIPos): $m/z = 232$ [M+H]⁺

Preparación de ejemplos de compuestos:

Ejemplo 1

- 20 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



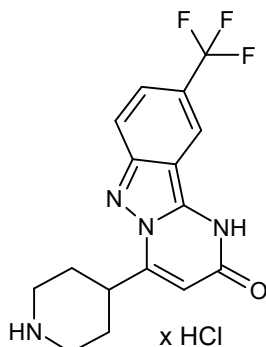
- 25 4-(4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 4,07 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (10 ml) y metanol (5 ml) y se irradió con ultrasonido durante 5 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (50 ml) y metanol (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (1,35 g, 92 % de pureza, 4,07 mmol, 100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,19$ min, MS (ESIPos): $m/z = 269$ [M+H-xHCl]⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): $\delta = 7,57$ (d, 2H), 7,41 (d-like, 2H), 7,00 (tipo quintuplete, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,53 (t, 1H), 3,31 (t, 2H), 2,43 (d, 2H), 1,96 (qm, 2H).

Ejemplo 2

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-9-(trifluorometil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



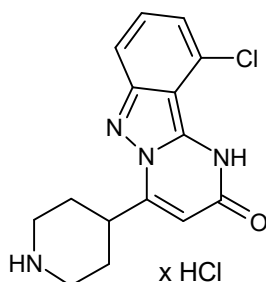
5 4-[2-oxo-9-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 48,3 mg, 0,111 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1,2 ml), se agitó durante 5 min y se evaporó al vacío. Se añadió metanol (5 ml) y la solución se evaporó de nuevo. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y agua (2 ml) y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (38,7 mg, 94 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,65$ min, MS (ESIPos): $m/z = 337 [M+H-xHCl]^+$

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13,55$ (br. S, 1H), 8,91 (br. s, 1H), 8,74 (br. S, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,17 (q, 2H), 2,30 (d, 2H), 1,92 (q, 2H).

Ejemplo 3

Clorhidrato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



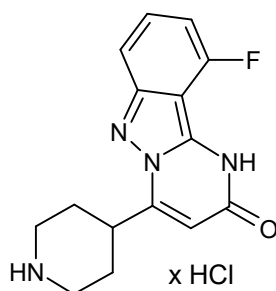
15 4-(10-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 47,3 mg, 0,12 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1,3 ml), se agitó durante 5 min y se evaporó al vacío. Se añadió metanol (5 ml) y la solución se evaporó de nuevo. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y agua (2 ml) y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (40,5 mg, 0,12 mmol, 100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,36$ min, MS (ESIPos): $m/z = 303 [M+H-xHCl]^+$

20 1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,27$ (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,68 (d, 2H), 3,52 (t, 1H), 3,32 (t, 2H), 2,44 (d, 2H), 1,97 (qm, 2H).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 10-Fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



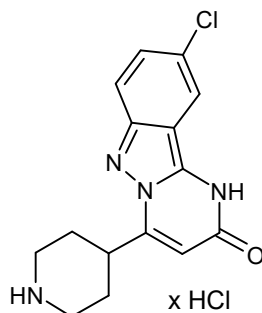
5 4-(10-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,21 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1 ml) y metanol (1 ml) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (64 mg, 95 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,24$ min, MS (ESIPos): $m/z = 287$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,39$ (q, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,72-3,59 (m, 3H), 3,31 (t, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,99 (qm, 2H).

Ejemplo 5

10 Clorhidrato de 9-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



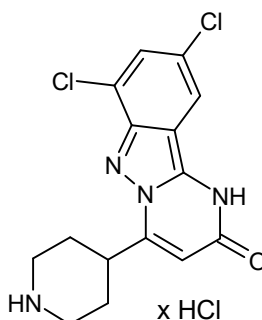
15 4-(9-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 26,5 mg, 0,066 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1 ml), se agitó durante 1 min y se evaporó al vacío. Se añadió metanol (5 ml) y la solución se evaporó de nuevo. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y agua (2 ml) y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,07 mmol, 100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,59$ min, MS (ESIPos): $m/z = 303$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,67$ (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,72-3,62 (m, 3H), 3,32 (t, 2H), 2,48 (d, 2H), 2,00 (qm, 2H).

Ejemplo 6

20 Clorhidrato de 7,9-Dicloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



4-(8,10-dicloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (15,5 mg, 0,035 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (0,9 ml) y metanol (0,1 ml), se agitó durante 30 min y se evaporó al vacío. Se añadió

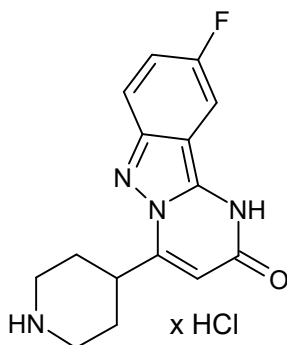
metanol (5 ml cada vez) y la solución se evaporó dos veces para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg, 0,04 mmol, 100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,61$ min, MS (ESIPos): $m/z = 337 [M+H-xHCl]^+$

5 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + TFA): $\delta = 8,01$ (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,81 (tm, 1H), 2,10 (dm, 2H), 3,23 (tm, 2H), 2,33 (d, 2H), 1,91 (dq, 2H).

Ejemplo 7

Clorhidrato de 9-Fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



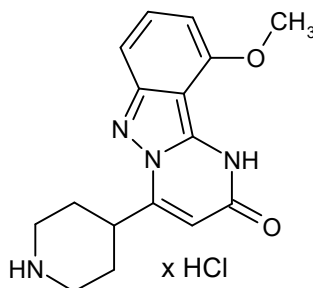
10 4-(9-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (59 mg, 0,153 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1 ml) y metanol (1 ml) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml) y se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (53 mg, 92 % de pureza, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,29$ min, MS (ESIPos): $m/z = 287 [M+H-xHCl]^+$

15 1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,52$ (dt, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,71-3,60 (m, 3H), 3,31 (t, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,99 (qm, 2H).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 10-Metoxi-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



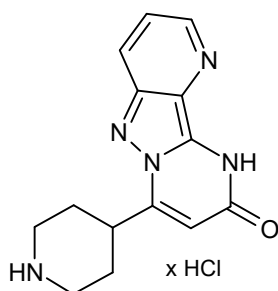
20 4-(10-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,30 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y metanol (2 ml) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml) y se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (102 mg, 98 % de pureza, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,27$ min, MS (ESIPos): $m/z = 299 [M+H-xHCl]^+$

25 1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,32$ (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,47 (t, 1H), 3,29 (t, 2H), 2,42 (d, 2H), 1,94 (dm, 2H).

Ejemplo 9

Clorhidrato de 7-(Piperidin-4-il)pirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-9(10H)-ona



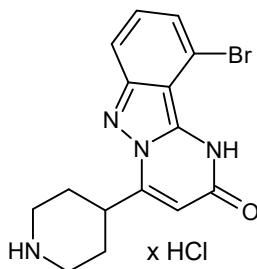
- 5 4-(9-oxo-9,10-dihidropirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,04 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1 ml) y metanol (1 ml) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml) y se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (16 mg, 92 % de pureza, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,07$ min, MS (ESIPos): $m/z = 270$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,54$ (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,82 (t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,49 (d, 2H), 2,02 (qm, 2H).

Ejemplo 10

- 10 Clorhidrato de 10-Bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



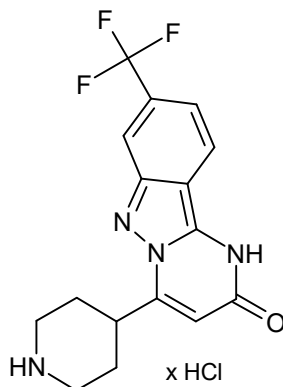
- 15 4-(10-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 0,425 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (4 ml) y metanol (4 ml) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (5 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (175 mg, 93 % de pureza, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,44$ min, MS (ESIPos): $m/z = 347/349$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,40$ (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,60 (t, 1H), 3,32 (dd, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,98 (qm, 2H).

Ejemplo 11

- 20 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-8-(trifluorometil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



- 4-[2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (353 mg, 0,810

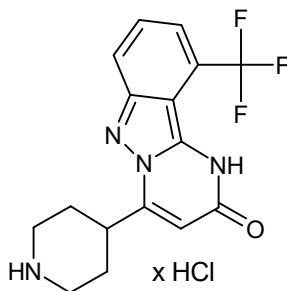
mmol) se disolvió en metanol (8 ml), HCl 4 N en dioxano (8 ml) se añadió y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (5 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (231 mg, 76 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,61$ min, MS (ESIPos): $m/z = 337$ $[M+H-xHCl]^+$

- 5 1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,78$ (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,68 (d, 2H), 3,63 (t, 1H), 3,32 (dd, 2H), 2,45 (d, 2H), 1,99 (dm, 2H).

Ejemplo 12

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(trifluorometil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



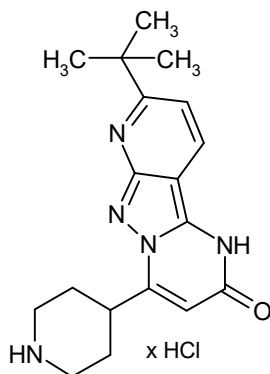
- 10 4-(10-(trifluorometil)-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (103 mg, 0,237 mmol) se disolvió en metanol (4 ml), HCl 4 N en dioxano (4 ml) se añadió y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con metanol (3 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (90,6 mg, 97 % de pureza, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,55$ min, MS (ESIPos): $m/z = 337$ $[M+H-xHCl]^+$

- 15 1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,80$ (d, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,32 (dd, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,00 (qm, 2H).

Ejemplo 13

Clorhidrato de 8-*terc*-Butil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



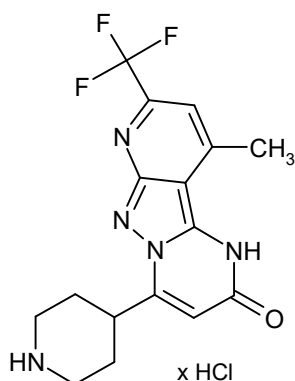
- 20 4-(8-*terc*-butil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 0,152 mmol) se disolvió en metanol (2 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La solución amarilla resultante se evaporó y el residuo se trituró con 4 ml dioxano/metanol (20:1), se filtró y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (51,4 mg, 90 % de pureza, 76 % teórico).

- 25 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,57$ min, MS (ESIPos): $m/z = 326$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,82$ (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,88 (t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,33 (dd, 2H), 2,49 (d, 2H), 2,05 (qm, 2H), 1,54 (s, 9H).

Ejemplo 14

Clorhidrato de 10-Metil-4-(piperidin-4-il)-8-(trifluorometil)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



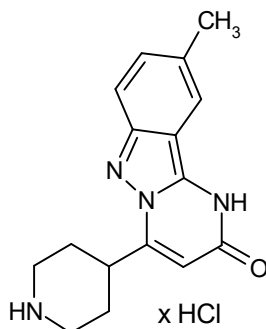
5 4-(8-(trifluorometil)-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 0,233 mmol) se disolvió en metanol (2 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (5 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (71,8 mg, 72 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,59$ min, MS (ESIPos): $m/z = 352 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,49$ (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,85 (dtipo t, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,50 (d, 2H), 2,05 (qm, 2H).

Ejemplo 15

10 Clorhidrato de 9-Metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



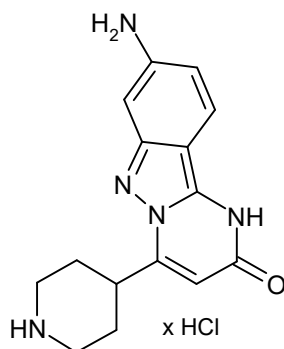
15 4-(9-metil-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,34 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (108 mg, 98 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,55$ min, MS (ESIPos): $m/z = 283 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,32$ -7,19 (m, 3H), 6,20 (br. S, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,48 (tipo t, 1H), 3,30 (t, 2H), 2,41 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,94 (qm, 2H).

Ejemplo 16

20 Clorhidrato de 8-Amino-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



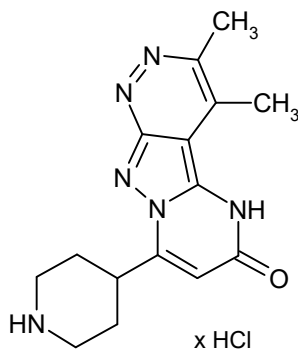
5 4-(8-amino-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,06 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (0,5 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (14 mg, 64 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,18$ min, MS (ESIPos): $m/z = 284 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,91$ (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,71 (t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,31 (dd, 2H), 2,47 (d, 2H), 1,99 (qm, 2H).

Ejemplo 17

10 Clorhidrato de 3,4-Dimetil-8-(piperidin-4-il)pirimido[1',2':1,5]pirazolo[3,4-c]piridazin-6(5H)-ona



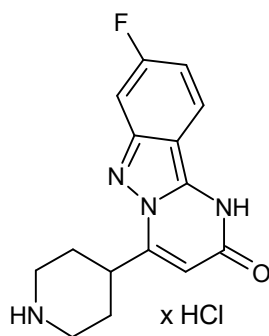
15 4-(3,4-dimetil-8-oxo-5,8-dihidropirimido[1',2':1,5]pirazolo[3,4-c]piridazin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,128 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (43,6 mg, 85 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,12$ min, MS (ESIPos): $m/z = 299 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,02$ (s, 1H), 3,86 (tipo t, 1H), 3,68 (d, 2H), 3,34 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,51 (d, 2H), 2,08 (qm, 2H).

20 **Ejemplo 18**

Clorhidrato de 8-Fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



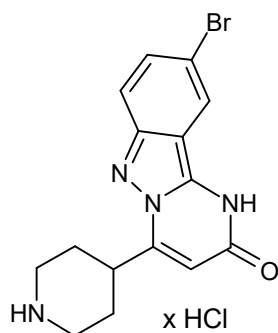
- 4-(8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (57,1 mg, 0,148 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (40,3 mg, 84 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,30$ min, MS (ESIPos): $m/z = 287 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,67$ (dt, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (dt, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,62 (d, 2H), 3,58 (tipo t, 1H), 3,26 (dd, 2H), 2,40 (d, 2H), 1,93 (qm, 2H), 2 protones intercambiables no visibles.

Ejemplo 19

- 10 Clorhidrato de 9-Bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



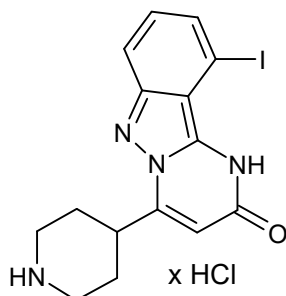
- 4-(9-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,067 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con metanol (0,5 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (11 mg, 42 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,48$ min, MS (ESIPos): $m/z = 347/349 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,83$ (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,74-3,62 (m, 3H), 3,31 (tipo t, 2H), 2,48 (d, 2H), 2,00 (qm, 2H).

Ejemplo 20

- 20 Clorhidrato de 10-Yodo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



4-(10-yodo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 0,087 mmol) se

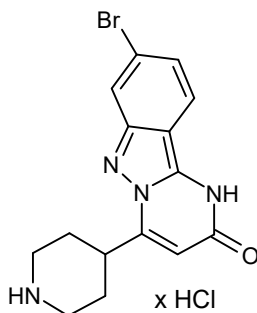
disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (34 mg, 90 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,52$ min, MS (ESIPos): $m/z = 395 [M+H-xHCl]^+$

- 5 1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,43$ (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,68 (d, 2H), 3,61 (tipo t, 1H), 3,32 (dd, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,98 (qm, 2H).

Ejemplo 21

Clorhidrato de 8-Bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



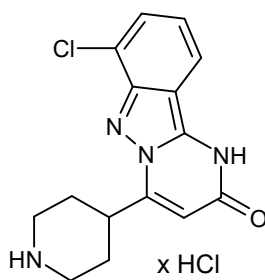
- 10 4-(8-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,190 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (58 mg, 78 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,50$ min, MS (ESIPos): $m/z = 347/349 [M+H-xHCl]^+$

- 15 1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,50$ (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,68 (d, 2H), 3,56 (tipo t, 1H), 3,32 (dd, 2H), 2,47 (d, 2H), 1,99 (qm, 2H).

Ejemplo 22

Clorhidrato de 7-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



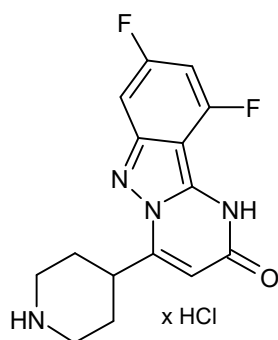
- 20 4-(7-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,186 mmol) se suspendió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 30 min. La suspensión amarilla resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con 2 ml dioxano/metanol (1:1) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (60 mg, 95 % teórico).

- 25 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,41$ min, MS (ESIPos): $m/z = 303 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 13,49$ (br. s, 1H), 8,80 (br. s, 1H), 8,56 (br. s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,53(d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,28 (br. s, 1H), 3,81 (br. s, 1H), 3,44 (d, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,33 (d, 2H), 1,90 (qm, 2H).

Ejemplo 23

Clorhidrato de 8,10-Difluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



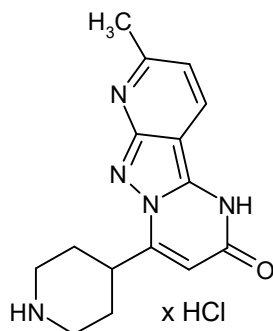
- 5 4-(8,10-difluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimidino[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (26 mg, 0,064 mmol) se suspendió en metanol (0,5 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (0,5 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 30 min. La suspensión amarilla resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (13 mg, 95 % de pureza, 57 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,36$ min, MS (ESIPos): $m/z = 305$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,79$ (br. s, 1H), 8,91 (br. d, 1H), 8,74 (br. d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,87 (dt, 1H), 6,66 (br. s, 1H), 3,85 (br. t, 1H), 3,44 (d, 2H), 3,18 (dd, 2H), 2,31 (d, 2H), 1,94 (dm, 2H).

Ejemplo 24

- 10 Clorhidrato de 8-Metil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



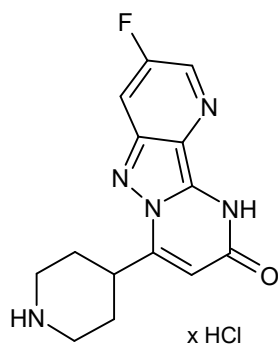
- 15 4-(8-metil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,130 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (43 mg, 93 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,12$ min, MS (ESIPos): $m/z = 284$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,82$ (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,83 (tipo t, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,31 (dd, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (d, 2H), 2,04 (qm, 2H).

- 20 **Ejemplo 25**

Clorhidrato de 3-Fluoro-7-(piperidin-4-il)pirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-9(10H)-ona



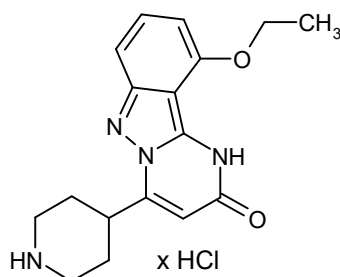
5 4-(3-fluoro-9-oxo-9,10-dihidropirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50,9 mg, 0,131 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (38,9 mg, 82 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,19$ min, MS (ESIPos): $m/z = 270$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,42$ (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,76 (tipo t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,31 (dd, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,01 (qm, 2H).

Ejemplo 26

10 Clorhidrato de 10-Etoxi-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



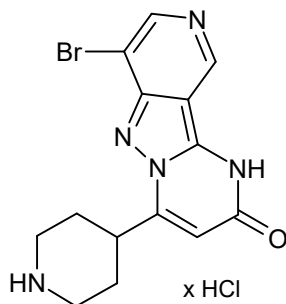
15 4-(10-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,327 mmol) se disolvió en metanol (2,5 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2,5 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (120 mg, 95 % de pureza, 0,33 mmol, 100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,40$ min, MS (ESIPos): $m/z = 313$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,35$ (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,23 (q, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,54 (tipo t, 1H), 3,30 (dd, 2H), 2,44 (d, 2H), 1,96 (qm, 2H), 1,47 (t, 3H).

20 **Ejemplo 27**

Clorhidrato de 7-Bromo-4-(piperidin-4-il)pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg,

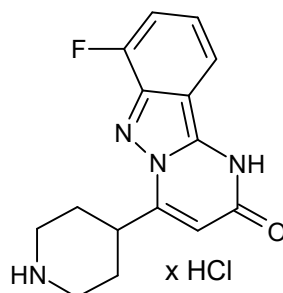
0,235 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para producir el compuesto del título (90 mg, 91 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,18$ min, MS (ESIPos): $m/z = 350 [M+H-xHCl]^+$

- 5 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,88$ (br. s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,02 (br. s, 1H), 8,92 (br. s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,95 (tipo t, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,20 (dd, 2H), 2,34 (d, 2H), 2,01 (dq, 2H).

Ejemplo 28

Clorhidrato de 7-Fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



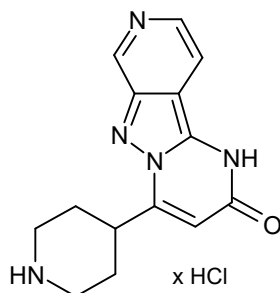
- 10 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (82,6 mg, 0,214 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40 °C. La solución resultante se evaporó al vacío y se trituró con dioxano (2 ml), se filtró, y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (69,4 mg, 0,21 mmol, 100 % teórico) como la sal clorhidrato amarillenta.

- 15 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,30$ min, MS (ESIPos): $m/z = 287 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,56$ (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,01 (dt, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,74,3,62 (m, 3H), 3,33 (dd, 2H), 2,48 (d, 2H), 2,00 (qm, 2H).

Ejemplo 29

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)pirido[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



20

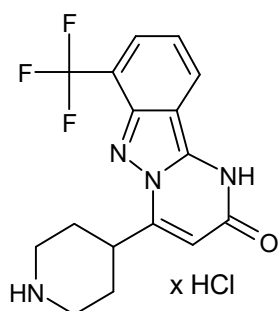
4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 75 % de pureza, 0,152 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40 °C. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml), se filtró, y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (42,4 mg, 79 % teórico).

- 25 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,04$ min, MS (ESIPos): $m/z = 270 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 9,50$ (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,93 (tipo t, 1H), 3,67 (dd, 2H), 2,52 (d, 2H), 2,07 (qm, 2H).

Ejemplo 30

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-7-(trifluorometil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



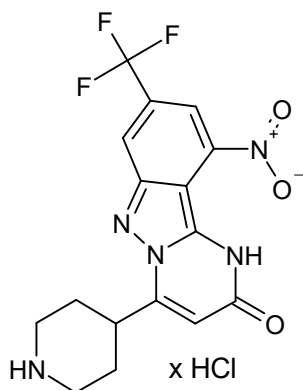
- 5 4-[2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (109 mg, 0,249 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40 °C. La solución resultante se evaporó al vacío y se trituró con dioxano (2 ml), se filtró, y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (86 mg, 91 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,62$ min, MS (ESIPos): $m/z = 337 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,92$ (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,79 (tipo t, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,34 (dd, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,98 (qm, 2H).

Ejemplo 31

- 10 Clorhidrato de 10-Nitro-4-(piperidin-4-il)-8-(trifluorometil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



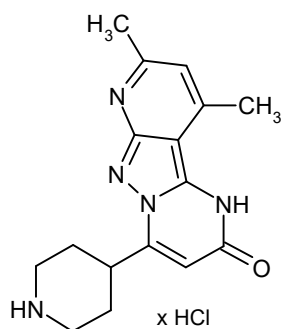
- 15 4-[10-nitro-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,166 mmol) se disolvió en metanol (1,3 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1,3 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 ml), se filtró, y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío. El producto bruto se disolvió de nuevo en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se evaporó al vacío. Se añadió metanol (5 ml) y la solución se evaporó al vacío. Se añadió metanol (5 ml) y la solución se evaporó al vacío de nuevo para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 58 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,71$ min, MS (ESIPos): $m/z = 382 [M+H-xHCl]^+$

- 20 1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,71$ (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,94 (tipo t, 1H), 3,68 (d, 2H), 3,36 (dd, 2H), 2,52 (d, 2H), 2,05 (qm, 2H).

Ejemplo 32

Clorhidrato de 8,10-Dimetil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



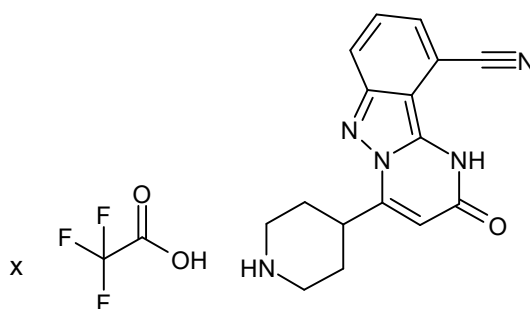
- 5 4-(8,10-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (79,6 mg, 0,200 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 ml), se filtró, se lavó con metanol (3 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (65,2 mg, 88 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,39$ min, MS (ESIPos): $m/z = 298 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 6,89$ (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,62 (d, 2H), 3,29-3,14 (3H), 2,86 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (d, 2H), 2,04 (qm, 2H).

Ejemplo 33

- 10 Trifluoroacetato de 2-Oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carbonitrilo



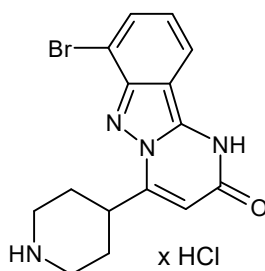
- 15 4-(10-ciano-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a RT. La solución resultante se evaporó al vacío, se disolvió en agua (15 ml) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 86 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,34$ min, MS (ESIPos): $m/z = 294 [M+H-xTFA]^+$

1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 12,62$ (br. s, 1H), 8,75 (br. s, 1H), 8,44 (br. s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,94 (tipo t, 1H), 3,48 (d, 2H), 3,26-3,15 (m, 2H), 2,36 (d, 2H), 1,94 (qm, 2H).

Ejemplo 34

- 20 Clorhidrato de 7-Bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



- 4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50,8 mg, 0,114 mmol) se disolvió en metanol (1,5 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1,5 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para

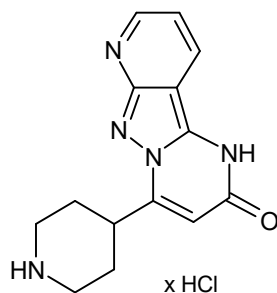
proporcionar el compuesto del título (40,8 mg, 94 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,52$ min, MS (ESIPos): $m/z = 347$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,85$ (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,83 (tipo t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,35 (dd, 2H), 2,51 (d, 2H), 2,01 (qm, 2H).

5 **Ejemplo 35**

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazol[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



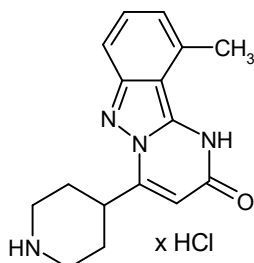
- 10 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazol[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (35,9 mg, 0,087 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40 °C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,7 mg, 18 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 0,97$ min, MS (ESIPos): $m/z = 270$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,95$ -8,72 (m, 2H), 7,49-7,33 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,85 (tipo t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,32 (dd, 2H), 2,48 (d, 2H), 2,16-1,95 (m, 2H).

15 **Ejemplo 36**

Clorhidrato de 10-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



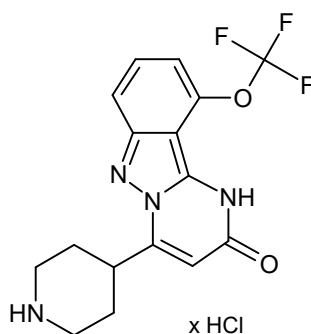
- 20 4-(10-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (54,1 mg, 0,141 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40 °C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (39,7 mg, 88 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,35$ min, MS (ESIPos): $m/z = 283$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,33$ -7,26 (m, 2H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,60 (tipo t, 1H), 3,32 (dd, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (d, 2H), 1,97 (qm, 2H).

25 **Ejemplo 37**

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(trifluorometoxi)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



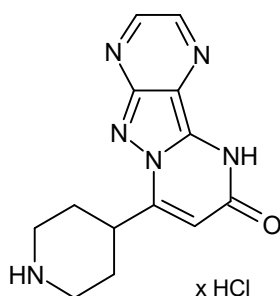
- 5 4-[2-oxo-10-(trifluorometoxi)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (52,3 mg, 0,116 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40 °C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (43,8 mg, 93 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,60$ min, MS (ESIPos): $m/z = 353 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,47-7,41$ (m, 2H), 6,94 (br. s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,73-3,62 (m, 3H), 3,31 (dd, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,00 (qm, 2H).

Ejemplo 38

- 10 Clorhidrato de 7-(Piperidin-4-il)pirazino[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-9(10H)-ona



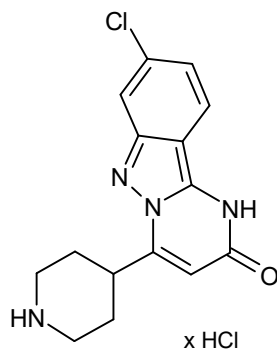
- 15 4-(9-oxo-9,10-dihidropirazino[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (78,2 mg, 0,211 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40 °C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 horas a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (43,8 mg, 93 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 0,87$ min, MS (ESIPos): $m/z = 271 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,71$ (br. s, 1H), 8,52 (br. s, 1H), 6,55 (br. s, 1H), 3,90-3,56 (m, 3H), 3,35 (br. s, 2H), 2,49 (br. s, 2H), 2,04 (br. s, 2H).

Ejemplo 39

- 20 Clorhidrato de 8-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



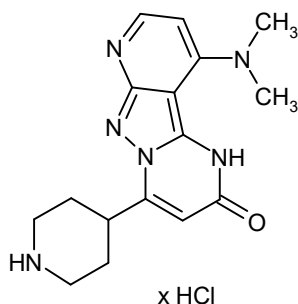
4-(8-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 2,1 mg, 0,005 mmol) se

disolvió en HCl 4 N en dioxano (1 ml), se agitó durante 1 min y se evaporó al vacío. Se añadió metanol (5 ml) y la solución se evaporó de nuevo. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y agua (2 ml) y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (2,0 mg, 0,005 mmol, 100 % teórico).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 7,44 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,68 (d, 2H), 3,51 (t, 1H), 3,32 (t, 2H), 2,45 (d, 2H), 1,98 (q, 2H), 2 protones intercambiables no visibles.

Ejemplo 40

Clorhidrato de 10-(Dimetilamino)-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



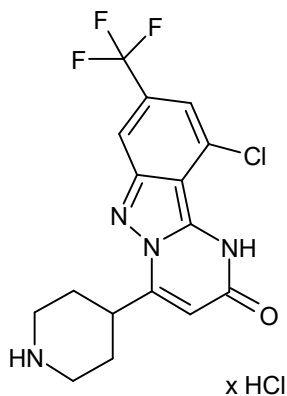
10 Una solución de 4-[10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8 mg, 0,02 mmol) en metanol (0,06 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,06 ml) y la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 horas a RT. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (3,8 mg, 49 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): R_t = 1,21 min, MS (ESIPos): m/z = 313 $[\text{M}+\text{H}-\text{xHCl}]^+$

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 7,88 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,75-3,48 (m, 9H), 3,30 (dd, 2H), 2,45 (d, 2H), 2,01 (dd, 2H).

Ejemplo 41

Clorhidrato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)-8-(trifluorometil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



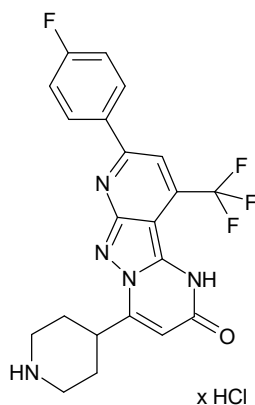
20 Una solución de 4-[10-cloro-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (83 mg, 0,18 mmol) en metanol (0,51 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,51 ml) y la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 horas a RT. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (40 mg, 54 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): R_t = 0,67 min, MS (ESIPos): m/z = 371 $[\text{M}+\text{H}-\text{xHCl}]^+$

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,75 (br. s, 1H), 9,06 (br. s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,87 (br. s, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,19 (dd, 2H), 2,34 (d, 2H), 2,00 (dd, 2H).

Ejemplo 42

Clorhidrato de 8-(4-Fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)-10-(trifluorometil)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



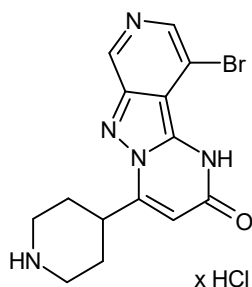
5 Una solución de 4-[8-(4-fluorofenil)-2-oxo-10-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8 mg, 0,09 mmol) en metanol (0,26 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,26 ml) y la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 horas a RT. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío (21 mg, 49 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,74$ min, MS (ESIPos): $m/z = 432$ [M+H-xHCl]⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,75$ (br. s, 1H), 8,50 (br. s, 1H), 8,41 (dd, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,42 (dd, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,50 (d, 2H), 3,24 (d, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,98 (dd, 2H).

Ejemplo 43

10 Clorhidrato de 10-Bromo-4-(piperidin-4-il)pirido[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



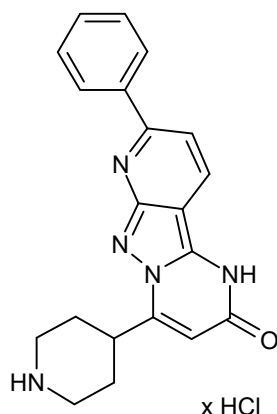
15 Una suspensión de 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirido[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (164 mg, 0,37 mmol) en metanol (3,0 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (3,0 ml) y posteriormente la mezcla de reacción se sometió a sonicación a RT durante 15 min. El precipitado resultante se filtró, se lavó con dioxano y se secó al vacío 16 horas a 50 °C para producir el compuesto del título (143 mg, 91 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,33$ min, MS (ESIPos): $m/z = 350$ [M+H-xHCl]⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,24$ (s, 1H), 8,95 (br. s, 1H), 8,91 (br. s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,20 (dd, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,98 (dd, 2H).

Ejemplo 44

20 Clorhidrato de 8-Fenil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



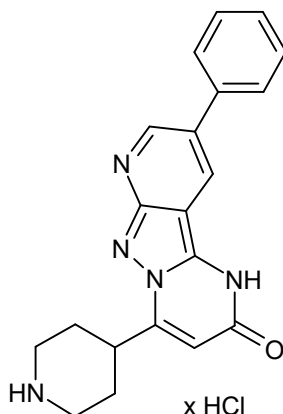
5 Una suspensión de 4-(2-oxo-8-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (91 mg, 0,20 mmol) en metanol (0,59 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,59 ml) y posteriormente la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 horas a RT. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (68 mg, 90 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,55$ min, MS (ESIPos): $m/z = 346$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,77$ (br. s, 1H), 8,57 (br. s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 6,34 (br. s, 1H), 3,80 (br. s, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,19 (dd, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,94 (dd, 1H).

Ejemplo 45

10 Clorhidrato de 9-Fenil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



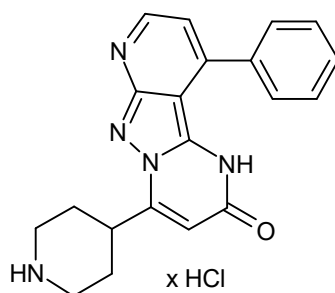
15 Una suspensión de 4-(2-oxo-9-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (57 mg, 0,13 mmol) en metanol (0,37 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,37 ml) y posteriormente la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 horas a RT. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (45 mg, 93 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,54$ min, MS (ESIPos): $m/z = 346$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,08$ (d, 1H), 8,95 (br. s, 1H), 8,75 (br. s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (dd, 2H), 7,42 (dd, 1H), 6,43 (br. s, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,20 (dd, 2H), 2,32 (d, 2H), 1,96 (dd, 2H).

Ejemplo 46

20 Clorhidrato de 10-Fenil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



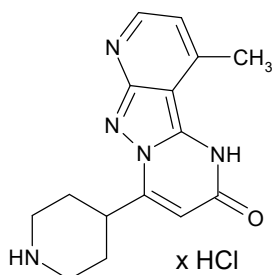
5 Una suspensión de 4-(2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (39 mg, 0,09 mmol) en metanol (0,25 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,25 ml) y posteriormente la mezcla de reacción se dejó sin agitación a RT durante 16 h. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (32 mg, 97 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,5$ min, MS (ESIPos): $m/z = 346$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,66$ (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,61 (d, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,38 (d, 2H), 1,99 (dd, 2H).

Ejemplo 47

10 Clorhidrato de 10-metil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



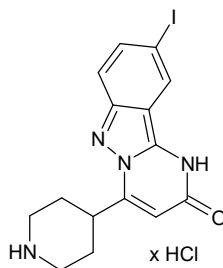
15 Una suspensión de 4-(10-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,11 mmol) en metanol (0,30 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,30 ml) y posteriormente la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 horas a RT. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (27 mg, 81 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,14$ min, MS (ESIPos): $m/z = 284$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,52$ (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H).

Ejemplo 48

20 Clorhidrato de 9-Yodo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



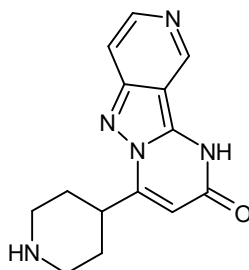
25 Una suspensión de 4-(9-yodo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (83 mg, 0,17 mmol) en metanol (0,48 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,48 ml) y posteriormente la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 horas a RT. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título: 77 mg (100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,59$ min, MS (ESIPos): $m/z = 395$ $[M+H-xHCl]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, TFA): δ = 8,85 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,94 (br. s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,96 (dd, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,68 (dd, 2H).

Ejemplo 49

4-(Piperidin-4-il)pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



5

Una suspensión del compuesto de 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,27 mmol) en metanol (0,78 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,78 ml) y posteriormente la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 horas a RT. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío. El sólido se diluyó en una cantidad pequeña de agua y se trató con amoníaco. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (24 mg, 33 % teórico).

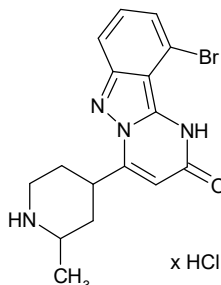
10

LC-MS (Procedimiento 2B): R_t = 1,03 min, MS (ESIPos): m/z = 270 $[\text{M}+\text{H}-\text{xHCl}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, TFA): δ = 9,98 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 7,51 (br. s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,84 (dd, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,65 (dd, 1H).

Ejemplo 50

15 Clorhidrato de (-)-*trans*-10-Bromo-4-(2-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2(1H)-ona



Una suspensión de 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 74A, isómero *trans* enantioméricamente puro) (1,07 g, 2,32 mmol) en metanol (11,0 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (11,0 ml). La mezcla de reacción se sometió a sonicación a RT durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el producto bruto se agitó en una mezcla de dioxano/metanol 1/1. El sólido se filtró, se lavó con dioxano y se secó durante la noche al vacío a 70 °C. Después de esto el sólido se disolvió en agua y se liofilizó durante la noche para producir el compuesto del título (373 mg, 40 % teórico).

20

LC-MS (Procedimiento 1B): R_t = 0,58 min, MS (ESIPos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}-\text{xHCl}]^+$

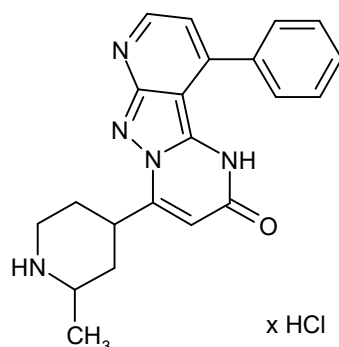
$[\alpha]^{20} = -13,16$ (c. 0,380, metanol) WL=436 nm

25

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,40 (br. s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,41-3,26 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,42 (d, 3H)

Ejemplo 51

Clorhidrato de (-)-*trans*-4-(2-Metilpiperidin-4-il)-10-fenilpirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



5 Una suspensión de 2-metil-4-(2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 76A, isómero trans enantioméricamente puro) (73 mg, 0,16 mmol) en metanol (0,46 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,46 ml). La mezcla de reacción se dejó sin agitación a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con dioxano y finalmente se secó al vacío para producir el compuesto del título (48 mg, 77 % teórico).

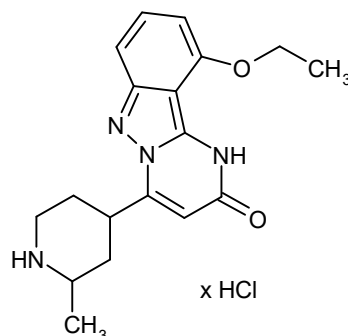
LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,50$ min, MS (ESIPos): $m/z = 360$ $[M+H-xHCl]^+$

$[\alpha]^{20} = -26,80$ (c. 0,49, metanol) WL=589 nm

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,21 (br. s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,34-2,11 (m, 4H), 1,44 (s, 3H).

Ejemplo 52

Clorhidrato de (-)-*trans*-10-Etoxi-4-(2-metilpiperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



15 Una suspensión de 4-(10-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 75A, isómero trans enantioméricamente puro) (90 mg, 0,21 mmol) en metanol (0,61 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,61 ml). La mezcla de reacción se dejó sin agitación a RT durante 16 h. La mezcla se evaporó y el residuo se sometió a sonicación en dioxano. La sal se filtró, se lavó con dioxano y se secó durante la noche al vacío para producir el compuesto del título (66 mg, 85 % teórico).

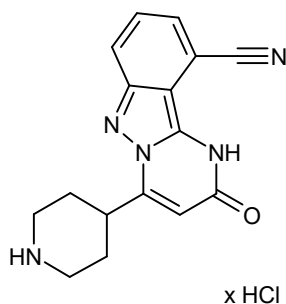
20 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,54$ min, MS (ESIPos): $m/z = 327$ $[M+H-xHCl]^+$

$[\alpha]^{20} = -6,420$ (c. 0,405, metanol) WL=578 nm

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,00 (br. s, 1H), 8,71 (br. s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,74-3,65 (br. s, 1H), 3,35-3,19 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,40 (d, 3H).

Ejemplo 53

25 Clorhidrato de 2-Oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carbonitrilo



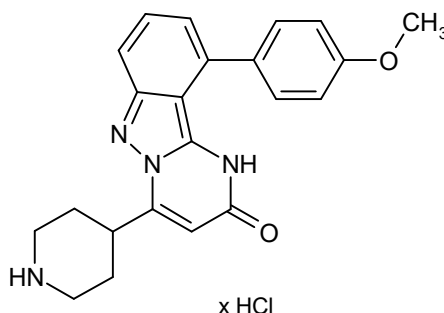
5 4-(10-ciano-2-oxo-1,2-dihidropirrimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,81 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 2,0 ml, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (275 mg, 92 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,46$ min, MS (ESIPos): $m/z = 294$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,65$ (br. s, 1H), 9,13-8,70 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,99 (d, 2H).

Ejemplo 54

10 Clorhidrato de 10-(4-Metoxifenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



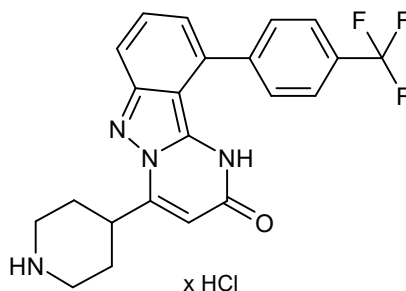
15 4-[10-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirrimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (312 mg, 0,66 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,6 ml, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (244 mg, 78 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,70$ min, MS (ESIPos): $m/z = 375$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,04$ -8,77 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,63 (br. s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (d, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,36 (d, 2H), 1,98 (d, 2H).

Ejemplo 55

20 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-[4-(trifluorometil)fenil]pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



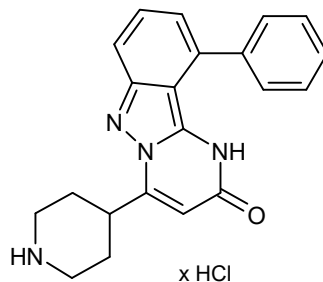
25 4-{2-oxo-10-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropirrimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,35 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,9 ml, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (144 mg, 84 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,80$ min, MS (ESIPos): $m/z = 413 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 9,06-8,81$ (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,68 (br. s., 1H), 3,46 (d, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,36 (d, 2H), 1,99 (dd, 2H).

Ejemplo 56

- 5 Clorhidrato de 10-Fenil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



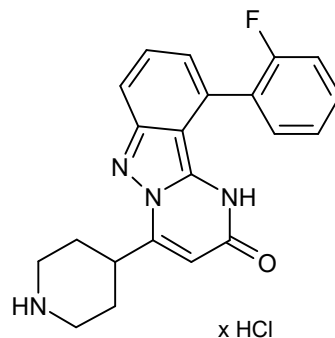
- 10 4-(2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (470 mg, 1,06 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 2,6 ml, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 85 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,69$ min, MS (ESIPos): $m/z = 345 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 9,07$ (br. s., 2H), 7,83-7,59 (m, 3H), 7,58-7,33 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,66 (br. s., 1H), 4,07-3,85 (m, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,00 (d, 2H).

Ejemplo 57

- 15 Clorhidrato de 10-(2-Fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



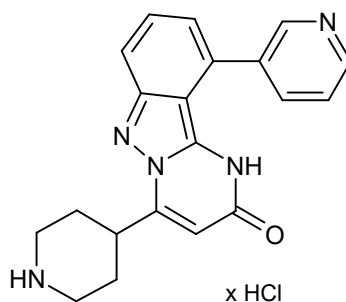
- 20 4-[10-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (590 mg, 1,28 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 3,2 ml, 12,8 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (501 mg, 90 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,62$ min, MS (ESIPos): $m/z = 363 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 9,02$ (br. s., 2H), 7,69 (d, 1H), 7,61-7,44 (m, 3H), 7,40-7,23 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,67 (br. s., 1H), 4,04-3,87 (m, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,36 (d, 2H), 1,99 (dd, 2H).

Ejemplo 58

- 25 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(piridin-3-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



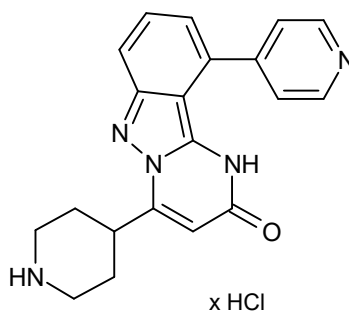
- 5 4-[2-oxo-10-(piridin-3-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,01 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 2,5 ml, 10,1 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (349 mg, 83 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,36$ min, MS (ESIPos): $m/z = 346$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 9,27$ (s, 1H), 9,06 (br. s., 1H), 8,98 (d, 1H), 8,91-8,80 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,75 (br. s, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,31-3,10 (m, 2H), 2,35 (d, 2H), 2,09-1,87 (m, 2H)

10 **Ejemplo 59**

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(piridin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



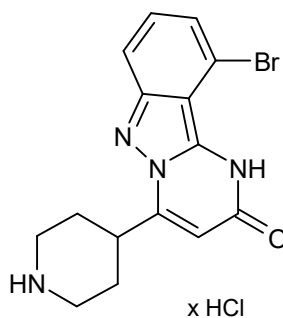
- 15 4-[2-oxo-10-(piridin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,07 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,3 ml, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano. El residuo se disolvió en metanol y concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 97 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,25$ min, MS (ESIPos): $m/z = 346$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 8,85$ (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,69 (d, 2H), 3,35 (dd, 2H), 2,50 (d, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H)

20 **Ejemplo 60**

Clorhidrato de 10-Bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (860 mg, 1,92 mmol) se

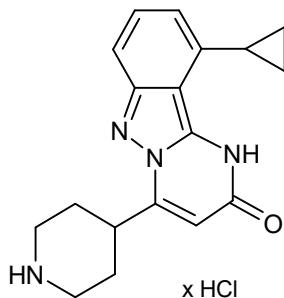
disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 4,8 ml, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (805 mg, 100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 3B): $R_t = 1,40$ min, MS (ESIPos): $m/z = 349 [M+H-xHCl]^+$

- 5 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,97$ - $8,65$ (m, 1H), $7,65$ (d, 1H), $7,37$ (dd, 1H), $7,31$ (d, 1H), $6,75$ (br. s, 1H), $3,50$ - $3,39$ (m, 2H), $3,28$ - $3,11$ (m, 2H), $2,40$ - $2,27$ (m, 2H), $2,04$ - $1,88$ (m, 2H).

Ejemplo 61

Clorhidrato de 10-Ciclopropil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



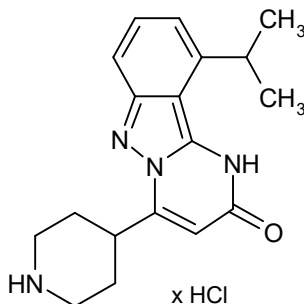
- 10 4-(10-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,06 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,15 ml, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 72 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 94 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,57$ min, MS (ESIPos): $m/z = 309 [M+H-xHCl]^+$

- 15 1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,36$ - $7,26$ (m, 2H), $6,72$ - $6,65$ (m, 1H), $6,40$ - $6,35$ (m, 1H), $3,72$ - $3,57$ (m, 3H), $3,39$ - $3,25$ (m, 2H), $2,51$ - $2,39$ (m, 2H), $2,24$ - $2,15$ (m, 1H), $2,06$ - $1,88$ (m, 2H), $1,15$ - $1,03$ (m, 2H), $0,76$ - $0,69$ (m, 2H).

Ejemplo 62

Clorhidrato de 10-Isopropil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



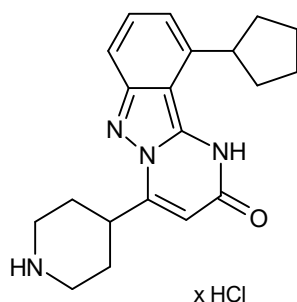
- 20 4-(10-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,08 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,2 ml, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 97 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,63$ min, MS (ESIPos): $m/z = 311 [M+H-xHCl]^+$

- 25 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,01$ - $8,67$ (m, 2H), $7,44$ (s, 2H), $6,94$ (d, 1H), $6,66$ (br. s, 1H), $3,51$ - $3,39$ (m, 2H), $3,30$ - $3,11$ (m, 2H), $2,41$ - $2,29$ (m, 2H), $2,06$ - $1,88$ (m, 2H), $1,35$ (d, 6H).

Ejemplo 63

Clorhidrato de 10-Ciclopentil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



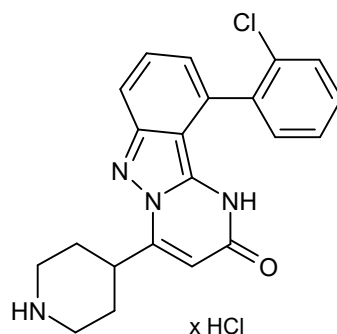
- 5 4-(10-ciclopentil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,05 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,1 ml, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 97 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,68$ min, MS (ESIPos): $m/z = 337$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,94-8,80$ (m, 1H), 8,78-8,57 (m, 1H), 7,47-7,32 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,64 (br. s., 1H), 4,28-4,08 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 3H), 3,28-3,11 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,25-2,07 (m, 2H), 2,05-1,59 (m, 7H)

10 **Ejemplo 64**

Clorhidrato de 10-(2-Clorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



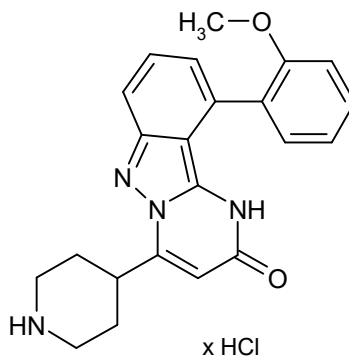
- 15 4-[10-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,63 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (12 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,6 ml, 6,26 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 78 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,70$ min, MS (ESIPos): $m/z = 379$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,24-9,06$ (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,66 (br. s., 1H), 3,95 (t, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,01 (d, 2H).

20 **Ejemplo 65**

Clorhidrato de 10-(2-Metoxifenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



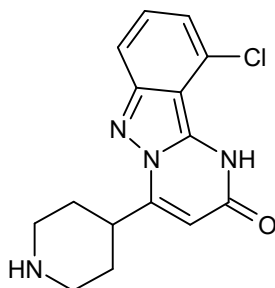
4-[10-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirrimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,42 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,1 ml, 4,21 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 12 % teórico).

5 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,66$ min, MS (ESIPos): $m/z = 375 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,51$ (br. s., 3H), 7,29-6,96 (m, 3H), 6,83 (br. s., 1H), 6,35 (br. s., 1H), 3,33 (br. s., 2H), 2,43 (br. s., 2H), 1,99 (br. s., 2H)

Ejemplo 66

10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



10

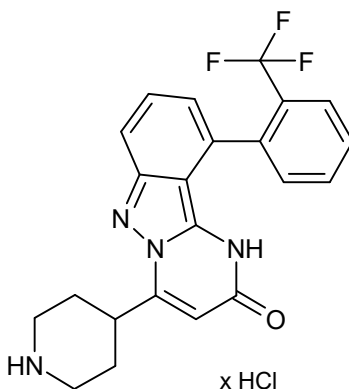
Clorhidrato de 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (4,00 g, 11,8 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico (1,0 M en agua) y se trató con solución de hidróxido de amonio (1,0 M en agua). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,05 g, 85 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,47$ min, MS (ESIPos): $m/z = 303 [M+H]^+$

15 1H -RMN (500 MHz, $DCOOD$): $\delta = 7,50$ (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,83 (t, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,39 (dd, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H).

Ejemplo 67

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-[2-(trifluorometil)fenil]pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



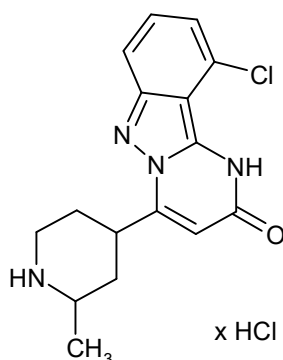
20 4-{2-oxo-10-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropirrimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,39 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,0 ml, 3,90 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 54 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,73$ min, MS (ESIPos): $m/z = 413 [M+H-xHCl]^+$

25 1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,95$ (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (br. s, 1H), 7,29 (br. s, 1H), 6,90 (br. s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,77 (t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,32 (dd, 2H), 2,44 (d, 2H), 2,06-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 68

Clorhidrato de (-)-*trans*-10-Cloro-4-(2-metilpiperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



- Una suspensión de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 49A, isómero trans enantioméricamente puro)(270 mg, 0,65 mmol) en metanol (1,8 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (1,8 ml). La mezcla de reacción se dejó a RT sin agitación durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el producto bruto se agitó en dioxano. El sólido se filtró, se lavó con dioxano y se secó durante la noche al vacío a 60 °C. Después de esto el sólido se disolvió en agua y metanol y se liofilizó durante la noche para producir el compuesto del título (117 mg, 77 % teórico).

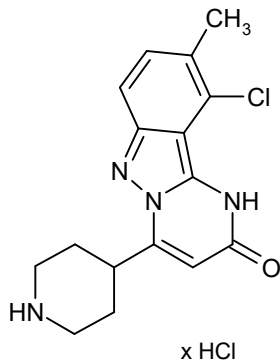
LC-MS (Procedimiento 1B): RT = 0,53 min, MS (ESIPos): m/z = 317 [M+H-xHCl]⁺

[α]_D²⁰ = -3,04 (c. 0,46, metanol) WL=589 nm

- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,44 (br. s, 1H), 9,22 (br. s, 1H), 8,87 (br. s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,86 (br. s, 1H), 4,13-3,97 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,42 (d, 3H).

Ejemplo 69

Clorhidrato de 10-Cloro-9-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



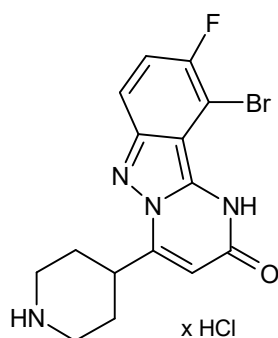
- 4-(10-cloro-9-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,53 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,3 ml, 5,3 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 89 % teórico).

- LC-MS (Procedimiento 1B): R_t = 0,52 min, MS (ESIPos): m/z = 317 [M+H-xHCl]⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,10-8,80 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,64 (br. s, 1H), 3,97-3,81 (m, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,18 (dd, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,33 (d, 2H), 2,06-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 70

Clorhidrato de 10-Bromo-9-fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



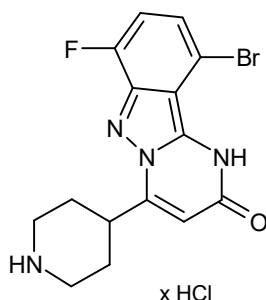
- 5 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (376 mg, 0,81 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 2,0 ml, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,51$ min, MS (ESIPos): $m/z = 365$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,14-8,87$ (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 3,44 (d, 2H), 3,18 (d, 2H), 2,33 (d, 2H), 1,99 (d, 2H).

Ejemplo 71

- 10 Clorhidrato de 10-Bromo-7-fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



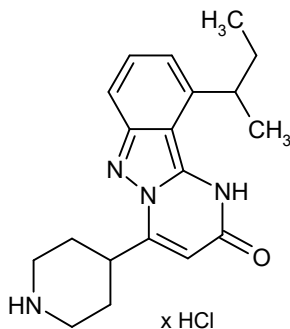
- 15 4-(10-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (424 mg, 0,91 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 2,3 ml, 9,1 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 83 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,52$ min, MS (ESIPos): $m/z = 365$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,69-12,49$ (m, 1H), 8,91 (br. s, 1H), 8,70 (br. s, 1H), 7,32-7,17 (m, 2H), 6,84 (br. s, 1H), 4,04-3,88 (m, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,29-3,14 (m, 2H), 2,34 (d, 2H), 2,06-1,88 (m, 2H).

Ejemplo 72

- 20 Clorhidrato de 10-sec-Butil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



4-(10-sec-butil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (27 mg, 0,06 mmol) se

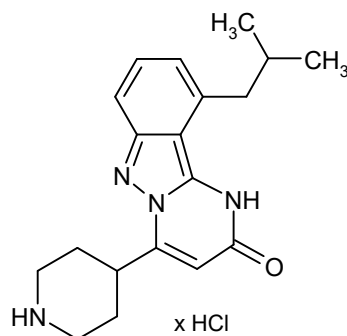
disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,2 ml, 0,64 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 100 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,70$ min, MS (ESIPos): $m/z = 325 [M+H-xHCl]^+$

- 5 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,04-8,93$ (m, 1H), 8,91-8,76 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,66 (br. s., 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,22 (br. s., 2H), 2,35 (d, 2H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,89-1,62 (m, 2H), 1,32 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 73

Clorhidrato de 10-Isobutil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



10

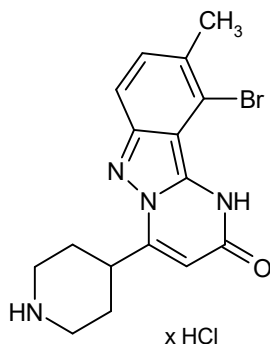
4-(10-isobutil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (92 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,6 ml, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 99 % teórico).

- 15 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,73$ min, MS (ESIPos): $m/z = 325 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,07-8,80$ (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,66 (br. s., 1H), 3,45 (d, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,08 (d, 2H), 2,35 (d, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,98 (dd, 2H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 74

Clorhidrato de 10-Bromo-9-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



20

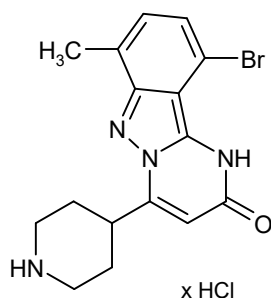
4-(10-bromo-9-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,48 mmol) se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 20,0 ml, 80 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (184 mg, 97 % teórico).

- 25 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,56$ min, MS (ESIPos): $m/z = 361 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,09-8,79$ (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,99-3,83 (m, 1H), 3,44 (d, 2H), 3,18 (d, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (d, 2H), 1,97 (d, 2H).

Ejemplo 75

Clorhidrato de 10-Bromo-7-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



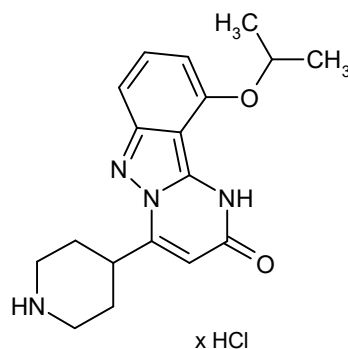
- 5 4-(10-bromo-7-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,48 mmol) se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 20,0 ml, 80 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 76 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,62$ min, MS (ESIPos): $m/z = 361$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,97$ -8,84 (m, 1H), 8,83-8,66 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,30-3,12 (m, 2H), 2,53 (br. s., 3H), 2,38 (d, 2H), 2,06-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 76

- 10 Clorhidrato de 10-Isopropoxi-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



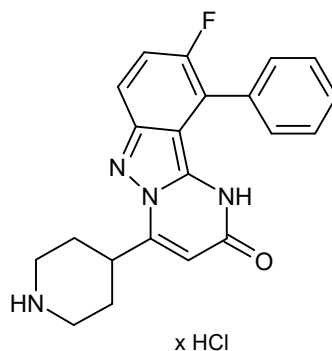
- 15 4-(10-isopropoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (134 mg, 0,31 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 3,6 ml, 14,4 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 1,55$ min, MS (ESIPos): $m/z = 327$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D $_2$ O): $\delta = 7,35$ (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,45 (d, 6H).

Ejemplo 77

- 20 Clorhidrato de 9-Fluoro-10-fenil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



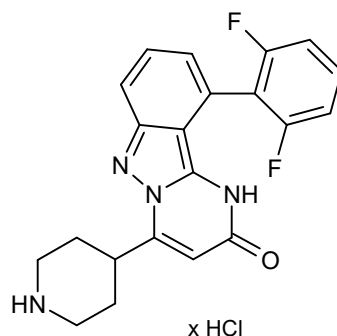
4-(9-fluoro-2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (67 mg, 0,15 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,6 ml, 6,7 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 98 % teórico).

5 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,70$ min, MS (ESIPos): $m/z = 363 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,56$ (dd, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 3,69-3,59 (m, 3H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H).

Ejemplo 78

Clorhidrato de 10-(2,6-Difluorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



10

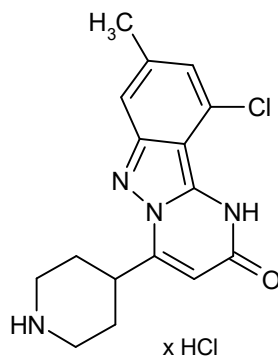
4-[10-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 0,22 mmol) se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 20,0 ml, 80,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 73 % teórico).

15 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,67$ min, MS (ESIPos): $m/z = 381 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,59$ (br. s, 1H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,09 (br. s, 2H), 6,89 (br. s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,73-3,59 (m, 3H), 3,37-3,24 (m, 2H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 79

Clorhidrato de 10-Cloro-8-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



20

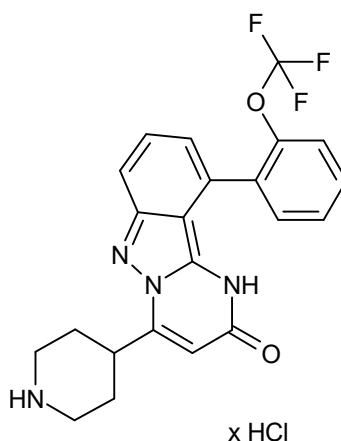
4-(10-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,77 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 8,8 ml, 35,3 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 97 % teórico).

25 LC-MS (Procedimiento 2B): $R_t = 1,50$ min, MS (ESIPos): $m/z = 317 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 6,95$ (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,68 (d, 2H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 2H), 2,43 (d, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 2H).

Ejemplo 80

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-[2-(trifluorometoxi)fenil]pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-on



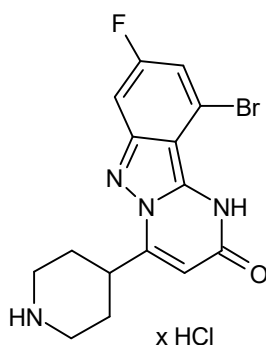
- 5 4-{2-oxo-10-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-dihidropirrido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 0,20 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 5,0 ml, 20,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 74 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,73$ min, MS (ESIPos): $m/z = 429 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11,81$ (br. s, 1H), 8,93-8,71 (m, 1H), 8,70-8,48 (m, 1H), 7,72-7,45 (m, 6H), 6,94 (d, 1H), 6,63 (br. s, 1H), 4,06-3,87 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,32-3,12 (m, 2H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 2H).

Ejemplo 81

- 10 Clorhidrato de 10-Bromo-8-fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



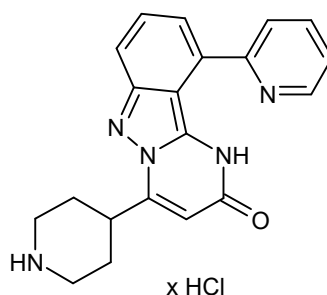
- 15 4-(10-bromo-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirrido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,05 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,6 ml, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (21 mg, 97 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,57$ min, MS (ESIPos): $m/z = 365 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,03$ -8,75 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,77 (br. s, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,26-3,10 (m, 2H), 2,32 (d, 2H), 2,05-1,87 (m, 2H).

Ejemplo 82

- 20 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(piridin-2-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



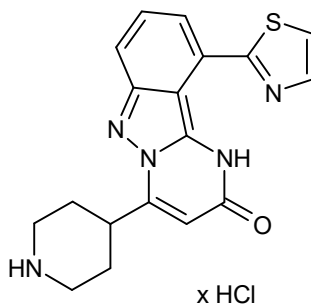
5 4-[2-oxo-10-(piridin-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (339 mg, 0,76 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 3,8 ml, 15,2 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (306 mg, 96 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,59$ min, MS (ESIPos): $m/z = 346 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,89$ (br. s., 3H), 8,40 (d, 1H), 8,27-8,15 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,79-7,64 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,26-3,11 (m, 2H), 2,31 (d, 2H), 2,04-1,88 (m, 2H).

Ejemplo 83

10 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(1,3-tiazol-2-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



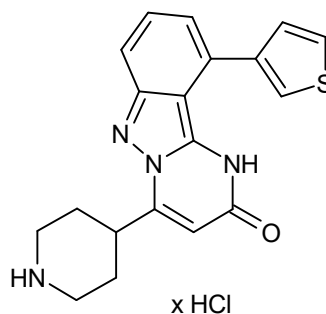
15 4-[2-oxo-10-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (279 mg, 0,62 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 3,8 ml, 15,2 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (259 mg, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,61$ min, MS (ESIPos): $m/z = 352 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13,64$ (br. s, 1H), 9,13-8,67 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,44 (d, 2H), 3,26-3,10 (m, 2H), 2,32 (d, 2H), 1,96 (d, 2H).

Ejemplo 84

20 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(3-tienil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



4-[2-oxo-10-(3-tienil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (98 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,1 ml, 4,4 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto

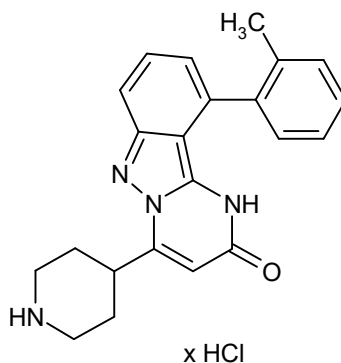
del título (34 mg, 40 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,61$ min, MS (ESIPos): $m/z = 351 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,59$ (br. s, 1H), 7,34 (br. s., 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,05 (br. s, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,23 (br. s., 1H), 3,64 (d, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 2H), 2,28 (d, 2H), 1,97-1,79 (m, 2H).

5 **Ejemplo 85**

Clorhidrato de 10-(2-Metilfenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



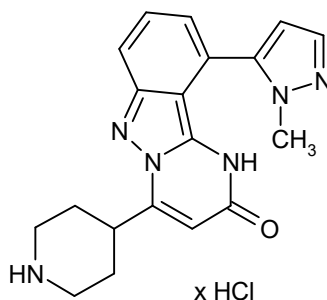
10 4-[10-(2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,33 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (13 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,6 ml, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (123 mg, 95 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,67$ min, MS (ESIPos): $m/z = 359 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,58$ (d, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,87-3,62 (m, 3H), 3,37-3,27 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,00 (s, 5H).

15 **Ejemplo 86**

Clorhidrato de 10-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



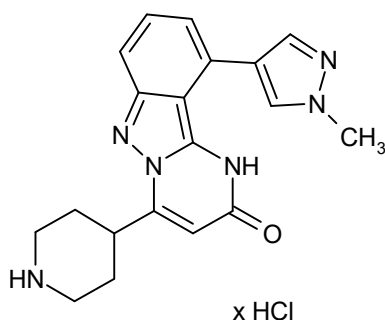
20 4-[10-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,31 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (6 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 3,6 ml, 14,4 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (110 mg, 92 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,52$ min, MS (ESIPos): $m/z = 349 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,85$ (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,69 (d, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H).

25 **Ejemplo 87**

Clorhidrato de 10-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



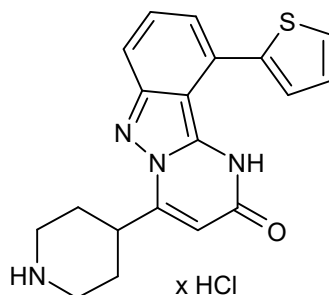
5 4-[10-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (121 mg, 0,27 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (6 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 3,1 ml, 12,4 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (128 mg, 99 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,53$ min, MS (ESIPos): $m/z = 349$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,93$ (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (d, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 88

10 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(2-tienil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



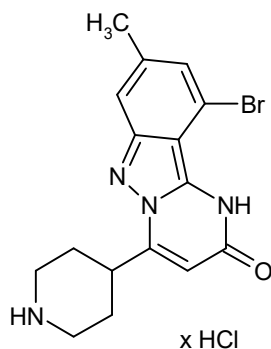
4-[2-oxo-10-(2-tienil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (101 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 2,6 ml, 10,3 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (85 mg, 98 % teórico).

15 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,66$ min, MS (ESIPos): $m/z = 351$ $[M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,51$ (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,59 (d, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,20 (t, 2H), 2,27 (d, 2H), 1,91-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 89

Clorhidrato de 10-Bromo-8-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



20

4-(10-bromo-8-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (404 mg, 0,88 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (18 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 10,0 ml, 40,0

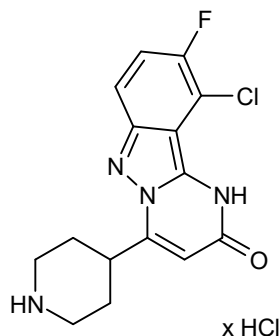
mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (360 mg, 95 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,60$ min, MS (ESIPos): $m/z = 361 [M+H-xHCl]^+$

5 1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 6,87$ (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 2H).

Ejemplo 90

Clorhidrato de 10-Cloro-9-fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



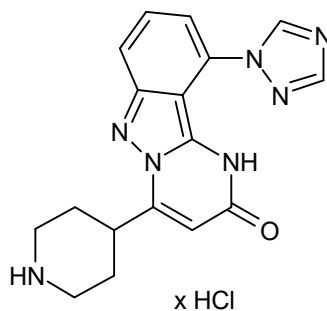
10 4-(10-cloro-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (428 mg, 1,02 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 11,7 ml, 46,7 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (378 mg, 91 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,55$ min, MS (ESIPos): $m/z = 321 [M+H-xHCl]^+$

15 1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,23$ (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,69 (d, 2H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,44 (d, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H).

Ejemplo 91

4-(Piperidin-4-il)-10-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



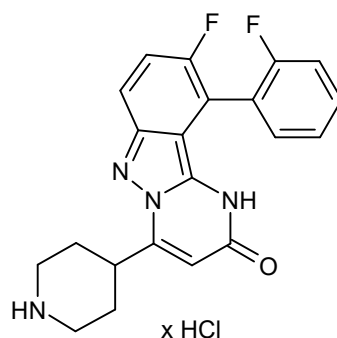
20 4-[2-oxo-10-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (96 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2,2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,55 ml, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 87 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,43$ min, MS (ESIPos): $m/z = 336 [M+H-xHCl]^+$

25 1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 9,07$ (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,69 (d, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,43 (d, 2H), 2,05-1,91 (m, 2H).

Ejemplo 92

Clorhidrato de 9-Fluoro-10-(2-fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



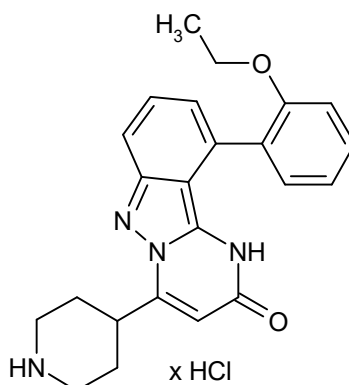
- 5 4-[9-fluoro-10-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 0,09 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (36 mg, 86 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,70$ min, MS (ESIPos): $m/z = 381 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (500 MHz, D_2O): $\delta = 7,63-7,52$ (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,69-3,60 (m, 3H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 93

- 10 10-(2-Etoxifenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



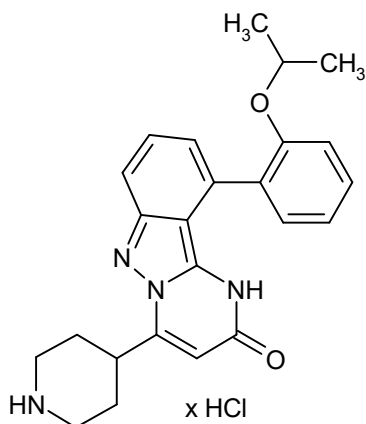
4-[10-(2-etoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,31 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (6 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 3,5 ml, 14,1 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (173 mg).

- 15 LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,68$ min, MS (ESIPos): $m/z = 389 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 9,07-8,76$ (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,60 (br. s, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,04-1,87 (m, 2H), 0,78 (t, 3H)

Ejemplo 94

Clorhidrato de 10-(2-Isopropoxifenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



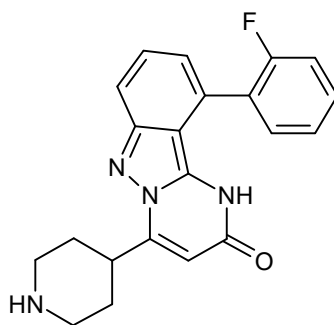
5 4-[10-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,26 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 3,0 ml, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (153 mg).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,72$ min, MS (ESIPos): $m/z = 403 [M+H-xHCl]^+$

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,07$ -8,80 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,55 (br. s, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,35 (d, 2H), 2,03-1,88 (m, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 95

10-(2-Fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona

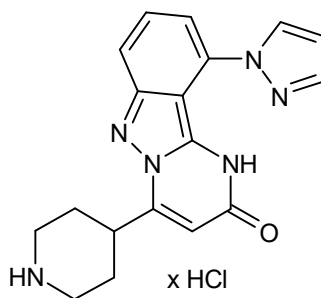


15 Clorhidrato de 10-(2-fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (100 mg, 0,23 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico (1,0 M en agua) y se trató con solución de hidróxido de amonio (1,0 M en agua). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 42 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,68$ min, MS (ESIPos): $m/z = 363 [M+H]^+$

Ejemplo 96

20 Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(1H-pirazol-1-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona

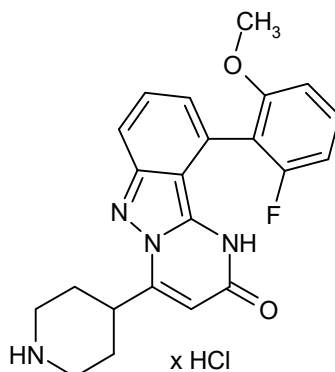


5 4-[2-oxo-10-(1*H*-pirazol-1-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0,87 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (14 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 5,0 ml, 20,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 8 h. La concentración al vacío y el triturado con acetonitrilo proporcionaron el compuesto del título (338 mg).

¹H-RMN (500 MHz, D₂O): δ= 7,67 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 97

Clorhidrato de 10-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



10

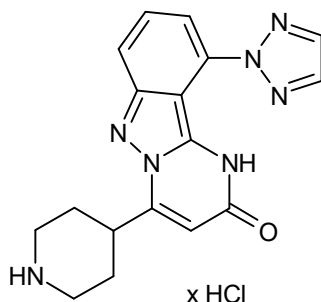
4-[10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (21 mg, 0,043 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (0,6 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,2 ml, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (18 mg, 96 % teórico).

15 LC-MS (Procedimiento 1B): R_t = 0,66 min, MS (ESIPos): m/z = 393 [M+H-xHCl]⁺

¹H-RMN (500 MHz, D₂O): δ= 8,46 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,66-7,52 (m, 2H), 7,17-6,99 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 3H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,40-3,27 (m, 2H), 2,56-2,43 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 2H).

Ejemplo 98

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



20

4-[2-oxo-10-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1,71 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (25 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 8,0 ml,

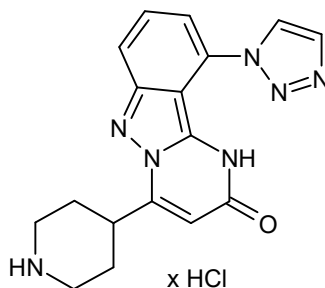
32,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (730 mg, 96 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,58$ min, MS (ESIPos): $m/z = 336 [M+H-xHCl]^+$

5 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,24$ (br. s, 1H), 8,94 (br. s, 1H), 8,75 (br. s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,84 (br. s., 1H), 3,44 (d, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,32 (d, 2H), 1,94 (d, 2H).

Ejemplo 99

Clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona



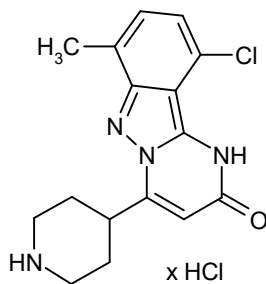
10 4-[2-oxo-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (237 mg, 0,54 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,4 ml, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 88 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,44$ min, MS (ESIPos): $m/z = 336 [M+H-xHCl]^+$

15 1H -RMN (500 MHz, D $_2$ O): $\delta = 8,39$ (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,70 (d, 2H), 3,42 (t, 1H), 3,31 (t, 2H), 2,40 (d, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 100

Clorhidrato de 10-Cloro-7-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona



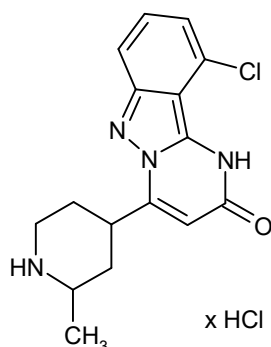
20 4-(10-cloro-7-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,55 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,4 ml, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con dioxano, y se secó para proporcionar el compuesto del título (194 mg, 90 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 1B): $R_t = 0,58$ min, MS (ESIPos): $m/z = 317 [M+H-xHCl]^+$

25 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,01$ -8,71 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,67 (br. s, 1H), 3,98-3,83 (m, 1H), 3,21 (d, 2H), 2,37 (d, 2H), 1,98 (d, 2H).

Ejemplo 101

Clorhidrato de (+)-*Cis*-10-Cloro-4-(2-metilpiperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona [isómero *cis* enantioméricamente puro]



Una suspensión de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (+)-*cis-terc-butilo* [isómero *cis* enantioméricamente puro] (40 mg, 0,09 mmol) en metanol (0,053 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,35 ml). La mezcla de reacción se agitó 1h a rt. La mezcla se evaporó y el producto bruto se agitó en
5 diclorometano, se evaporó y se secó al vacío para producir el compuesto del título (22 mg, 66 % teórico).

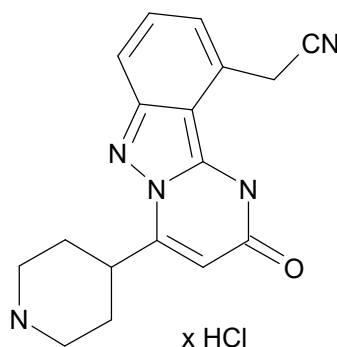
LC-MS (Procedimiento 5B): RT = 0,54 min, MS (ESIPos): m/z = 317 [M+H-xHCl]⁺

[α]_D²⁰ = +0,37 (c. 0,27, metanol) WL=589 nm

¹H-RMN (400 MHz, MeOD): δ 7,41 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,57 (dm, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,21 (dd, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,47 (d, 3H).
10

Ejemplo 102

Clorhidrato de [2-oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-il]acetonitrilo



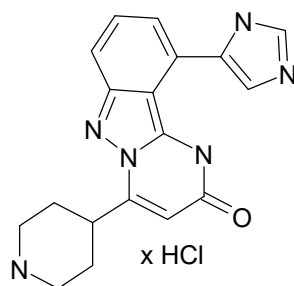
4-[10-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (12 mg, 0,03 mmol) se disolvió en metanol (0,08 ml) y posteriormente HCl 4 N en dioxano (0,07 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con metanol y se secó durante 16 h al vacío para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 53 % teórico).
15

LC-MS (Procedimiento 3B): R_t = 1,30 min, MS (ESIPos): m/z = 307 [M+H-xHCl]⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 7,32 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,51 (dd, 1H), 3,25 (dd, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,89 (dd, 2H)
20

Ejemplo 103

Clorhidrato de 10-(1*H*-imidazol-5-il)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



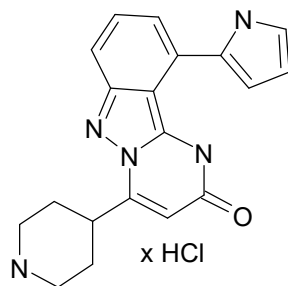
5 4-{2-oxo-10-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,2-dihidropirrido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,53 ml, 2,12 mmol). El disolvente se eliminó y el residuo se trató con acetonitrilo. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (36,5 mg, 82 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 6B): $R_t = 0,90$ min, MS (ESIPos): $m/z = 335 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ ppm 15,89 (br. s, 1 H), 9,09 - 9,39 (m, 3 H), 8,65 (s, 1 H), 7,70 - 7,83 (m, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 3,84 - 4,06 (m, 1 H), 3,44 (m, 2 H), 3,00 - 3,28 (m, 2 H), 2,30 - 2,41 (m, 2 H), 1,99 - 2,15 (m, 2 H).

10 **Ejemplo 104**

Clorhidrato de 4-(piperidin-4-yl)-10-(1H-pirrol-2-yl)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



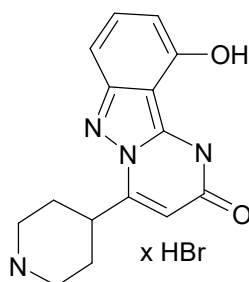
15 4-{10-[1-(*tert*-butoxicarbonilo)-1H-pirrol-2-yl]-2-oxo-1,2-dihidropirrido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,26 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2,5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,3 ml, 5,2 mmol). El disolvente se eliminó y el residuo se trató con acetonitrilo. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (79,4 mg, 74 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 5B): $R_t = 1,48$ min, MS (ESIPos): $m/z = 334 [M+H-xHCl]^+$

20 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ ppm 13,39 (br. s., 1 H), 9,18 (br. s., 2 H), 7,34 - 7,64 (m, 3 H), 7,15 (br. s., 1 H), 6,96 (br. s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,24 (d, 1 H), 4,00 (t, 1 H), 3,45 (d, 2 H), 3,06 - 3,29 (m, 2 H), 2,38 (d, 2 H), 1,88 - 2,13 (m, 2 H).

Ejemplo 105

Bromhidrato de 10-hidroxi-4-(piperidin-4-yl)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona



25 Clorhidrato de 10-Metoxi-4-(piperidin-4-yl)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (Ejemplo 8) (25 mg, 0,08 mmol) se disolvió en ácido acético (2 ml) y se trató con ácido bromhídrico (58 % en agua, 0,5 ml, 9,2 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 16 h, posteriormente los disolventes se eliminaron y el sólido resultante se secó en alto vacío para

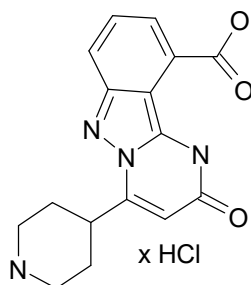
proporcionar el compuesto del título (32,5 mg, cuantitativo).

LC-MS (Procedimiento 7B): $R_t = 1,14$ min, MS (ESIPos): $m/z = 285,1$ $[M+H-xHBr]^+$

1H -RMN (400 MHz, D_2O-d_6): $\delta =$ ppm 6,89 - 7,04 (m, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,93 - 5,99 (m, 1 H), 3,50 - 3,63 (m, 2 H), 3,19 (br. s., 3 H), 2,20 - 2,31 (m, 2 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H).

5 **Ejemplo 106**

Clorhidrato de ácido 2-oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carboxílico



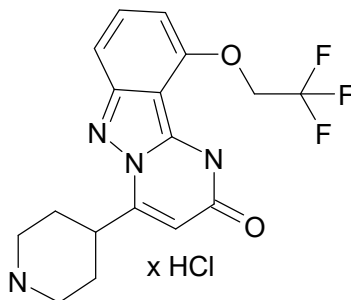
10 4-[1-(*tert*-butoxicarbonilo)piperidin-4-il]-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carboxílico (185 mg, 0,45 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 2,2 ml, 9,0 mmol) durante 18 horas a rt. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (99,5 mg, 64 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 5B): $R_t = 0,33$ min, MS (ESIPos): $m/z = 313,2$ $[M+H-xHCl]^+$

15 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta =$ ppm 13,90 - 14,33 (br. s., 1 H), 11,84 (br. s., 1 H), 9,02 (br. s., 1 H), 8,85 (br. s., 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 3,73 - 3,87 (m, 1 H), 3,43 (m, 3 H), 3,17 (m, 2 H), 2,30 (d, 2 H), 1,95 (m, 2 H).

Ejemplo 107

Clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



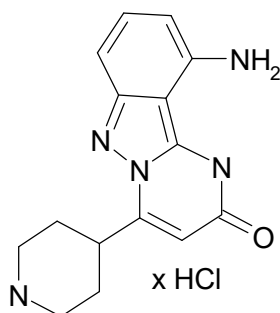
20 4-[2-oxo-10-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (188 mg, 0,40 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2,5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,3 ml, 5,2 mmol). El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 92 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 8B): $R_t = 0,71$ min, MS (ESIPos): $m/z = 367$ $[M+H-xHCl]^+$

25 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta =$ ppm (br. s., 2 H), 7,30 - 7,44 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,44 (br. s., 1 H), 4,98 (q, 2 H), 3,75 - 3,91 (m, 1 H), 3,42 (d, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 2,31 (d, 2 H), 1,98 (d, 2 H).

Ejemplo 108

Clorhidrato de 10-amino-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



5 4-{{10-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-oxo-1,2-dihidropirido[1,2-*b*]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,17 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1,3 ml, 5,2 mmol) durante 3 d. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 78 % teórico).

LC-MS (Procedimiento 7B): $R_t = 1,13$ min, MS (ESIPos): $m/z = 384 [M+H-xHCl]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ ppm 9,12 (br. s., 2 H), 7,26 (br. s., 1 H), 6,88 - 7,07 (m, 1 H), 6,53 - 6,69 (m, 1 H), 6,28 - 6,49 (m, 1 H), 3,73 - 3,97 (m, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,32 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H).

Difractometría de rayos X:

10 Síntesis de maleato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66)

Aproximadamente 100 mg de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66) se resolvieron en hexafluoroisopropanol sin ningún calentamiento. Esta solución se añadió a una solución de una cantidad equimolar de ácido maleico resuelto en agua. Esta solución se evaporó a temperatura ambiente y presión atmosférica. El sólido resultante se analizó por difracción de polvo de rayos X y corresponde a 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66) en forma de su maleato.

Síntesis de acetato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66)

20 Aproximadamente 100 mg de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66) se resolvieron en hexafluoroisopropanol sin ningún calentamiento. Esta solución se añadió a una solución de una cantidad equimolar de ácido acético resuelto en agua. Esta solución se evaporó a temperatura ambiente y presión atmosférica. El sólido resultante se analizó por difracción de polvo de rayos X y corresponde a 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66) en forma de su acetato.

Síntesis de sulfato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66)

25 Aproximadamente 100 mg de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66) se resolvieron en hexafluoroisopropanol sin ningún calentamiento. Esta solución se añadió a una solución de una cantidad equimolar de ácido sulfúrico resuelto en agua. Esta solución se evaporó a temperatura ambiente y presión atmosférica. El sólido resultante se analizó por difracción de polvo de rayos X y corresponde a 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66) en forma de su sulfato.

Condiciones de medición de la difractometría de rayos X:

difractómetro de transmisión PANalytical X'Pert PRO con contador PIXcel (multicanal):

30	Fuente de datos brutos	Medición XRPD
	Eje de barrido	Gonio
	Posición inicial [°2 θ .]	2,0066
	Posición final [°2 θ .]	37,9906
	Material de ánodo	Cu
35	Longitud de onda K-Alpha1 [Å]	1,54060
	Longitud de onda K-Alpha2 [Å]	1,54443
	Relación K-A2/K-A1	0,50000
	Generador	40 mA, 40 kV
		164

Monocromador primario enfocado al espejo de rayos X
 Rotación de muestra sí

Tabla 1: Difractograma de rayos X del maleato, acetato, y sulfato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66)

Lista de pico [°2 Theta]		
Maleato	Acetato	Sulfato
9,6	8,3	5,6
13,5	9,1	10,7
17,4	12,3	13,8
22,1	24,3	20,3
23,1	25,0	20,8
23,7	26,7	25,8
26,7	28,3	27,6

5

B. Evaluación de la actividad farmacológica

Las siguientes abreviaturas se usan:

Brij	éter polioxietilen laurílico
CaCl ₂	cloruro de calcio
CFT	tiempo de formación de coágulo
CM5	chips biosensor dextrano carboximetilado
CT	tiempo de coagulación
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
FVIII	factor ocho
HEPES	ácido hidroxietil-piperazinoetansulfónico
HCl	ácido clorhídrico
IC50	mitad de la concentración inhibitoria máxima
K _D	constante de disociación
MCF	firmeza del coágulo máximo
ML	lisis máxima
NaCl	cloruro de sodio
NHS	N-hidroxisuccinimida
OD	densidad óptica
PBS	solución salina regulada
P-20	hybond P20
Rmax	respuesta a la saturación

RU	unidades de respuesta
SPR	resonancia de plasmón superficial
TF	factor tisular
tPA	activador de plasminógeno tisular
v/v	volumen/volumen

El efecto farmacológico de los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden mostrar en los siguientes ensayos:

B-1. Ensayo Biacore

Descripción del ensayo de inhibición del plasminógeno por resonancia del plasmón superficial

5 Definiciones

El término "resonancia del plasmón superficial", como se usa en la presente, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de las asociaciones reversibles de las moléculas biológicas en tiempo real dentro de una matriz de biosensor, por ejemplo usando el sistema Biacore® (GE Healthcare Biosciences, Uppsala, Suecia). Biacore® utiliza las propiedades ópticas de resonancia del plasmón superficial (SPR) para detectar alteraciones en el índice de refracción de un tampón, que cambia a medida que las moléculas en solución interactúan con el blanco inmovilizado en la superficie. En resumen, las proteínas se unen covalentemente a la matriz de dextrano a una concentración conocida y un ligando para la proteína se inyecta a través de la matriz de dextrano. El infrarrojo cercano, dirigido sobre el lado opuesto de la superficie del chip sensor se refleja y también induce una onda evanescente en la película de oro, que a su vez, causa una caída de la intensidad de la luz reflejada en un ángulo particular conocido como el ángulo de resonancia. Si se altera el índice de refracción de la superficie del chip sensor (por ejemplo, por la unión del compuesto a la proteína unida a la superficie) se produce un cambio en el ángulo de resonancia. Este cambio de ángulo se puede medir. Estos cambios se muestran con respecto al tiempo a lo largo del eje y de un sensorgrama, que representa la asociación y la disociación de cualquier reacción biológica. Para una descripción más detallada ver Jönsson U et al., 1993 Ann Biol Clin.;51(1):19-26.; Johnsson B et al, Anal Biochem. 1991;198(2):268-77.; Day Y et al, Protein Science, 2002;11, 1017-1025; Myskza DG, Anal Biochem., 2004; 329, 316-323

El término " K_D ", como se usa en la presente, pretende referirse a la constante de disociación de un complejo de compuesto/proteína blanco particular.

Actividad biológica

La actividad biológica (por ejemplo, como inhibidores de plasminógeno) de los compuestos de la invención se pueden medir usando los ensayos expuestos en los ejemplos siguientes, por ejemplo, los experimentos de resonancia de plasmón superficial (SPR) descritos en el Ejemplo 1. El nivel de actividad exhibido por un compuesto dado en el ensayo de SPR se puede definir en términos del valor K_D .

Ejemplo 1

La capacidad de los compuestos de la invención para unirse proteína plasminógeno humano se puede determinar utilizando la resonancia de plasmón de superficie (SPR). Los valores de K_D se pueden medir usando un T200 Biacore® o Biacore® 4000 instrumento (GE Healthcare, Uppsala, Suecia).

La clonación, expresión y purificación de la proteína del dominio kringle 1 del plasminógeno recombinante humano se realiza de acuerdo con un protocolo basado en los procedimientos publicados (Menhart y otros, Biochemistry, 1991, 30, 1948-1957) con las modificaciones de la siguiente manera: En pocas palabras, un constructo de expresión de E. coli que codifica la secuencia de aminoácidos MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAHHHHHHHHHMDYDIPTTENLYFQG seguido de los aminoácidos de las secuencias de proteína del dominio kringle 1 de plasminógeno humano 1 101-181 (numeración basada en Uniprot Acc no P00747) y se sintetiza un codón de detención (GeneArt, Regensburg, Alemania) y se clona en un vector pET22b modificado (Novagen, Darmstadt, Alemania), lo que permite la expresión periplasmática en E. coli y cromatografía de afinidad por iones metálicos inmovilizados que emplean una marca de deca-histidina. Las células de E. coli BL21DE3 (Novagen) se transforman, crecen y se recolectan y su fracción periplasmática se libera usando un tampón que comprende Tris 50 mM pH 8 y 500 mM de sacarosa (modificado de Menhart y otros, Biochemistry, 1991, 30, 1948-1957). La fracción periplasmática después se filtra secuencialmente usando filtros de nitrato de celulosa de 8 μ m, 3 μ m y 1,2 μ m (Sartorius Stedim, Göttingen, Alemania) y el filtrado se somete a cromatografía Ni-Sepharose HP (GE Healthcare) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El eluato resultante se somete posteriormente a una columna de desalinización Prep 26/10 Hi (GE Healthcare) equilibrada en tampón (fosfato de sodio 100 mM pH 8, NaCl 300 mM) seguido por una etapa de cromatografía de lisina sefarosa 4B (GE Healthcare) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las fracciones resultantes de proteína altamente purificada a concentraciones de aproximadamente 0,5 mg/ml se intercambia el tampón por un tampón (fosfato de sodio 100 mM pH 8, NaCl 300 mM) y se almacena a -80 °C.

Para las mediciones de SPR, la proteína kringle 1 del plasminógeno humana recombinante de se inmoviliza usando un acoplamiento de amina estándar (Johnsson B et al, Anal Biochem 1991 Nov 1;198(2):268-77). Brevemente, los chips biosensores de dextrano carboximetilados (CM5, GE Healthcare) se activan con clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS) de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

5 La proteína kringle 1 de plasminógeno humano recombinante purificada se diluye en acetato de sodio 10 mM pH 4,5 a 10 µg/ml y se inyecta sobre la superficie del chip activado. Posteriormente, se inyecta etanolamina-HCl 1 M (GE Healthcare) para bloquear los grupos sin reaccionar, lo que produce aproximadamente 400 unidades de respuesta (RU) de proteína inmovilizada. Una superficie de referencia es generada por el tratamiento con NHS-EDC y etanolamina-HCl. Los compuestos se disuelven en una solución acuosa de ácido acético 1 % v/v a una concentración

10 de 20 mM, seguido por la adición de 1 vol de dimetilsulfóxido 100 % (DMSO, Sigma-Aldrich, Alemania), lo que produce una concentración de compuesto de 10 mM y posteriormente diluido en tampón de corrida (PBS pH 7,4, 0,05 % v/v de tensoactivo P-20 (GE Healthcare), DMSO 1 % v/v). Para las mediciones de afinidad, cinco diluciones seriadas del compuesto (0,64 nM a 10 µM) se inyectan sobre proteína inmovilizada. Los sensogramas resultantes tienen referencia doble contra la superficie de referencia, así como contra inyecciones del blanco. Las respuestas de estado estacionario de doble referencia se representan frente a la concentración del compuesto de ensayo y se genera un ajuste utilizando la ecuación de $Respuesta = R_{max} * \frac{\text{desplazamiento} [\text{compuesto}]}{[\text{compuesto}] + K_D} +$. Los parámetros R_{max} (respuesta a la saturación), K_D (constante de disociación) y el parámetro de desplazamiento se calculan usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineales como se aplica en el software de evaluación Biacore® (GE Healthcare).

15

B-2. Ensayo de lisis de coágulo basado en plasma (5 %)

20 El sistema de ensayo de lisis de coágulos configura la cinética de la formación de coágulos y la degradación in vitro y permite la cuantificación de la modulación del procedimiento por los compuestos de prueba seleccionados.

Los compuestos de ensayo se disolvieron en ácido acético 1 % y también se complementan con un volumen igual de DMSO. Las soluciones patrón resultantes se diluyeron en forma seriada en ácido acético 0,5 %/DMSO 50 %. Las alícuotas de 1 µL de estas soluciones se colocaron en microplacas de 384 pocillos (Greiner, negro, fondo transparente), seguido por 30 µL de plasma citratado humano diluido (pobre en plaquetas, concentración final: 5 %; suplementado con fibrinógeno, concentración final: 3 µM ; tampón de dilución: HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, Brij 0,01 % (pH 7)). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 20 µL de CaCl₂ (concentración final: 10 mM), y tPA (activador del plasminógeno tisular, concentración final: 0,2 nM) en tampón de dilución, seguido por un volumen adicional de tampón de dilución de 20 µL para mejorar la mezcla. Las reacciones se incubaron a 37 °C. La formación y degradación del coágulo se controló espectrofotométricamente por medidas de densidad óptica cinética a 405 nm. Los valores de IC50 se determinaron mediante la comparación de los períodos de tiempo resultantes con el transcurso del tiempo de una reacción de control del blanco.

25

30

Resultados B-2.

Ejemplo	IC50 (nM)
1	51
4	28
7	95
10	34
13	31
16	34
19	26
22	26
25	21
28	33
31	97
36	18
39	24
42	110

Ejemplo	IC50 (nM)
2	30
5	37
8	46
11	26
14	50
17	22
20	22
23	28
26	29
29	28
32	210
37	44
40	38
43	100

Ejemplo	IC50 (nM)
3	28
6	94
9	36
12	32
15	48
18	38
21	30
24	34
27	13
30	46
33	21
38	60
41	23
44	48

45	37
48	36
51	15
54	15
57	13
60	14
63	13
66	15
69	20
72	14
Ejemplo	IC50 (nM)
75	16
78	15
81	16
84	23
87	25
90	24
93	28
96	26
99	29
103	110
106	420

46	17
49	36
52	13
55	14
58	15
61	24
64	19
67	13
70	35
73	23
Ejemplo	IC50 (nM)
76	15
79	11
82	20
85	18
88	26
91	27
94	35
97	30
100	30
104	35
107	34

47	24
50	14
53	10
56	14
59	16
62	18
65	25
68	25
71	15
74	15
Ejemplo	IC50 (nM)
77	11
80	18
83	41
86	15
89	36
92	27
95	18
98	27
101	35
105	74
108	35

B-3. Ensayo de lisis del coágulo basado en plasma (85 %)

Para la inducción de la formación de coágulo y la posterior lisis del coágulo (fibrinólisis) una mezcla de factor tisular (1 pM) y activador del plasminógeno tisular (tPA, 0,04 μM) se añadió al plasma humano (concentración final 85 %). Los compuestos de ensayo o controles de solución salina se añadieron simultáneamente a TF y tPA. La actividad funcional se activa con CaCl₂ (12,5 mM) y se controló mediante la medición de la densidad óptica a 405 nm (DO₄₀₅). Se evaluó la fibrinólisis como una disminución relativa de OD después de la formación del coágulo máxima. (Sperzel M, Huetter J, 2007, J Thromb Haemost 5 (10): 2113-2118).

B-4. Trombelastometría

Las mediciones de sangre de tromboelastometría en sangre entera se realizan para confirmar la potencia de los compuestos en la inhibición de la fibrinólisis y la mejora de la firmeza de los coágulos (como se observa en los ensayos basados en plasma), por ejemplo usando el sistema ROTEM® (Tem International GmbH, Munich, Alemania). El sistema ROTEM® es una técnica de diagnóstico (viscoelástico), que proporciona información sobre la hemostasia. Incluye un instrumento de cuatro canales, una computadora, activadores y copas y sujetadores desechables. Los cambios cinéticos en la muestra de sangre se detectan ópticamente (reflexión de la luz) y los datos obtenidos a partir de la luz reflejada se procesan posteriormente en un resultado gráfico por una computadora integrada. Se generan curvas parámetros numéricos característicos. Los parámetros tromboelastográficos de los sistemas hemostáticos ROTEM® incluyen: tiempo de coagulación (TC), que refleja el tiempo de reacción (el tiempo necesario para obtener 2 mm de amplitud después del inicio de la recolección de datos) para iniciar la coagulación de la sangre; Tiempo de formación del coágulo (CFT), proporciona información sobre la cinética de la formación de coágulos; el ángulo alfa para reflejar la propagación de coagulación. La firmeza del coágulo máxima (MCF) se define como la amplitud máxima que refleja la firmeza del coágulo (calidad del coágulo) y la lisis máxima (ML) indica la fibrinólisis. Para la inducción de la formación de coágulos y la posterior lisis de coágulos, una mezcla de factor tisular (TF) y el activador del

plasminógeno tisular (tPA) se añade a 300 μ L de sangre entera citratada recién extraída. Se pueden usar la sangre de los pacientes con trastornos de la coagulación y los anticuerpos contra los factores de coagulación (por ejemplo, para neutralizar la actividad de FVIII y producir sangre hemofílica). Las concentraciones de TF y tPA se ajustan de acuerdo con las diferentes condiciones y especies de las que se extrae la sangre entera. Los datos se recolectan durante 2 horas usando un sistema ROTEM® controlado por computadora.

Para la inducción de la formación de coágulo y la lisis del coágulo posterior en sangre entera humana o sangre entera reducida en Factor VIII humano, una mezcla de factor tisular (concentración final 0,5 μ M) y activador del plasminógeno tisular (tPA, concentración final 10 nM) se añade a 300 μ L de sangre entera citratada humana. Los compuestos de ensayo o controles se añaden simultáneamente a TF y tPA.

Para la inducción de la formación de coágulo y la lisis del coágulo posterior (fibrinólisis) en la sangre entera de rata, una mezcla de factor tisular (concentración final 1 μ M) y el activador del plasminógeno tisular (tPA, concentración final 50 nM) se añade a 300 μ L de sangre entera citratada de rata. Los compuestos de ensayo o controles se añaden simultáneamente a TF y tPA. O en el caso de los experimentos ex vivo los compuestos de ensayo se administran al animal, se extrae sangre en diferentes puntos de tiempo después de la administración y se añaden la copa de prueba.

Para la inducción de la formación de coágulo y la posterior lisis del coágulo (fibrinólisis) en plasma de perro o sangre entera de perro con hemofilia A se añade una mezcla de factor tisular (TF) y el activador tisular del plasminógeno (tPA) a 300 μ L de sangre entera o plasma de hemofilia A citratado. Las concentraciones de TF y tPA se titulan y ajustan de acuerdo a las necesidades actuales y los requerimientos técnicos. Diferentes concentraciones de rFVIII se añaden al sistema de ensayo in vitro (1 - 100 %). Los compuestos de ensayo o controles se añaden simultáneamente a TF y tPA. En el caso de los experimentos ex vivo los compuestos de ensayo se administran al animal, se extrae sangre en diferentes puntos de tiempo después de la administración y se añade a la copa de prueba.

B-5. Ensayos in vivo

Para determinar el efecto protector de los compuestos sobre la estabilidad del coágulo y la pérdida de sangre in vivo, se emplean diferentes modelos de sangrado en diferentes especies. Los animales pueden ser anticoagulados con diferentes anticoagulantes para inducir una tendencia al sangrado. Se pueden utilizar animales modificados genéticamente para simular los trastornos de la coagulación de la sangre o se pueden administrar anticuerpos para neutralizar la actividad de los diferentes factores de la coagulación. Los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral a diversas dosis indicadas, en diferentes cursos de tiempo antes de la lesión. Las lesiones y los puntos finales pueden variar de acuerdo con el estado de la enfermedad simulada.

B-5.1 Sangrado de la cola en ratas hiperfibrinolíticas

En ratas anestesiadas, la hiperfibrinólisis es inducida por una infusión continua de tPA (8 mg/kg/h) durante veinticinco minutos por medio de la vena yugular derecha. La vena yugular derecha se expone y se canula con catéteres de polietileno rellenos de solución salina. El catéter se conecta a una bomba de jeringa (Braun, Melsungen, Alemania) para la infusión de tPA. La eficacia hemostática se evalúa en un modelo de sangrado de rata, donde 8 mg/kg/h tPA se infunde continuamente para prolongar el tiempo de sangrado más allá de los valores de control. Los compuestos de ensayo o el vehículo se administran por cebadura oral en diferentes puntos de tiempo antes de la inducción de la anestesia o por vía intravenosa a través de un segundo catéter en la vena yugular contralateral a partir de los diez minutos después de iniciar la infusión de tPA. Todas las infusiones se detienen veinticinco minutos después del inicio de la administración de tPA. Veinticinco minutos después de comenzar la infusión de tPA, la cola de rata se corta en forma completamente transversal 2 mm de la punta de la cola. La cola se sumerge en solución salina fisiológica 37 °C y el sangrado se observa durante 30 minutos. El tiempo de sangrado se define como el intervalo entre la transección inicial y el cese visual de la hemorragia. Se asigna Un valor de 30 minutos a los animales en los que el sangrado no se detiene durante todo el período de observación.

B-5.2 Sangrado de la cola en ratas anticoaguladas con Dabigatran

Los animales se tratan por vía oral a diferentes puntos de tiempo antes de la inducción del sangrado. En ratas anticoaguladas anestesiadas, el sangrado es inducido por una infusión en bolo y continua (vena yugular) de los inhibidores de trombina dabigatran (bolo de 1 mg/kg seguido de una infusión de 0,3 mg/kg/ml/h) durante 15 minutos. 15 minutos después de la infusión de dabigatran la cola de rata se secciona en forma completamente transversal 2 mm de la punta de la cola. El sangrado se observa durante 30 minutos después de que la cola se sumerge en una solución salina fisiológica 37 °C. La pérdida de sangre se evalúa visualmente en intervalos de 30 segundos utilizando un sistema de puntuación (0 = sin flujo de sangre; 1 = débil, interrupción a ausencia de flujo de sangre; 2 = reducción del flujo sanguíneo; 3 = flujo de sangre continuo; 4 = flujo de sangre continua fuerte). El tiempo de sangrado inicial hasta que se evalúa el primer cese visual de sangrado, así como el tiempo de sangrado acumulado a lo largo de todo el período de observación de 30 minutos.

C. Ejemplos de realizaciones de las composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de las siguientes maneras:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

- 5 Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

- 10 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, la lactosa y el almidón se granulan con una solución de 5 % de concentración (m/m) del PVP en agua. Los gránulos se secan y posteriormente se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime en una prensa convencional (ver anteriormente para el formato del comprimido). Una orientación de fuerza de compresión para la compresión es 15 kN.

Suspensión que se puede administrar por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de FMC, Pennsylvania, USA) y 99 g de agua.

- 15 10 ml de suspensión oral corresponden a una dosis única de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol, y el compuesto de acuerdo con la invención se añade a la suspensión. El agua se añade mientras que se agita. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 horas hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

- 20 **Solución que se pueden administrar por vía oral:**

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden a una dosis única de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Producción:

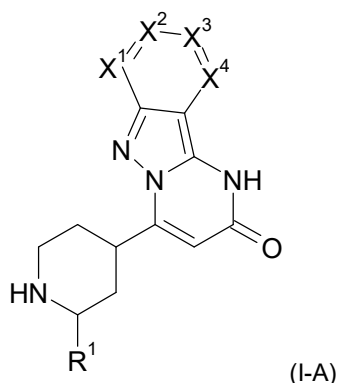
- 25 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación continúa hasta que el compuesto de acuerdo con la invención se ha disuelto completamente.

solución i.v.:

- 30 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente tolerado (por ejemplo, solución salina isotónica, 5 % de solución de glucosa y/o solución de PEG 400 30 %). La solución obtenida se esteriliza por filtración y se usa para rellenar envases de inyección estériles y libres de pirógeno.

REIVINDICACIONES

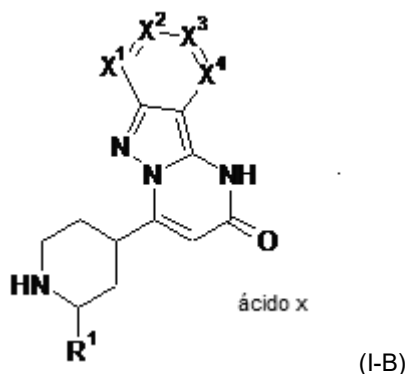
1. Compuesto de fórmula (I-A)



en la que

- 5 R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;
 X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²;
 X² se selecciona de nitrógeno y C-R³;
 X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴;
 X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵;
- 10 con la condición de que 0, 1 o 2 de X¹ a X⁴ sean nitrógeno; y
- R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, mono o dialquilamino, hidroxilo, tior, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando el heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, o
- 15 un grupo de una fórmula seleccionada de -CO-NR⁷R⁸, -NH-CO-R⁹, -CO-O-R⁹, -CO-R⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹¹R¹², -SR¹⁰, CH₂CN, -CH₂NR¹¹R¹², -CH₂OR¹⁰, en las que
- 20 R⁷ y R⁸ representan de modo independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆ y heteroarilo de 5-6 miembros;
- R⁹ representa, alquilo C₁-C₄, arilo C₆ y heteroarilo de 5-6 miembros;
- R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄;
- R¹¹ y R¹² representan de modo independiente entre sí hidrógeno y alquilo C₁-C₄;
- 25 con la condición de que cero, uno, dos o tres de R² a R⁵ sean diferentes de hidrógeno, y sales, solvatos y solvatos de la sales.

2. Compuesto de fórmula (I-B)



en la que R¹, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen en la reivindicación 1,
y sales, solvatos y solvatos de la sales.

3. Compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definen en las reivindicaciones 1 o 2,

5 en las que

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

X¹ se selecciona de nitrógeno y C-R²;

X² se selecciona de nitrógeno y C-R³;

X³ se selecciona de nitrógeno y C-R⁴;

10 X⁴ se selecciona de nitrógeno y C-R⁵;

con la condición de que 0, 1 o 2 de X¹ a X⁴ sean nitrógeno; y

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando el heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

15 con la condición de que cero, uno, dos o tres de R² a R⁵ sean diferentes de hidrógeno, y sales, solvatos y solvatos de la sales.

20 4. Compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que

R¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

25 X⁴ es C-R⁵; y

R², R³ y R⁴, se seleccionan de modo independiente entre sí de hidrógeno y flúor;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇, triazolilo (unido por medio de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo (unido por medio N o C), estando el pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

30 con la condición de que cero, uno o dos de R² a R⁵ sean diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

5. Compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que

R¹ es hidrógeno;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

5 X⁴ es C-R⁵

R² a R⁴ son hidrógeno, y

R⁵ es cloro;

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

6. Compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que

10 R¹ es hidrógeno,

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

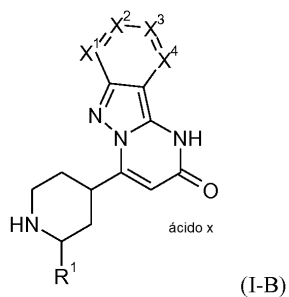
X⁴ es C-R⁵

15 R² a R⁴ son hidrógeno, y

R⁵ es ciano,

y sus sales, solvatos y solvatos de la sales.

7. Compuesto de la fórmula (I-B)



20

de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en las que

R¹ es hidrógeno,

X¹ es C-R²

X² es C-R³

25 X³ es C-R⁴

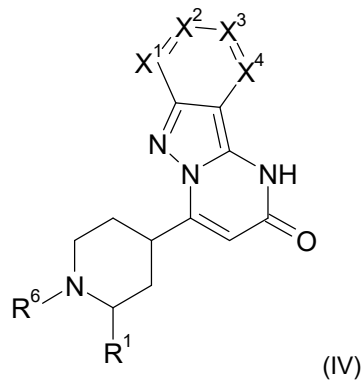
X⁴ es C-R⁵

R² a R⁴ son hidrógeno,

R⁵ es cloro, y

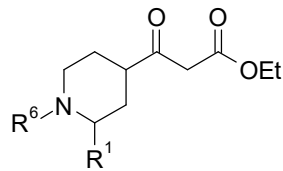
Ácido es ácido clorhídrico.

30 8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IV)



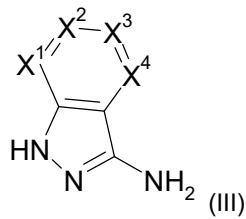
en la que R¹, X¹, X², X³ y X⁴ cada uno tiene el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y R⁶ representa un grupo amino protector, en el que

[A] un compuesto de fórmula (II-A)



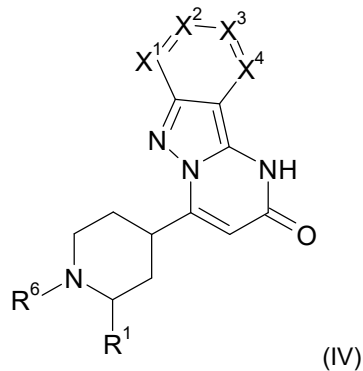
5

en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente y R⁶ representa un grupo amino protector, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



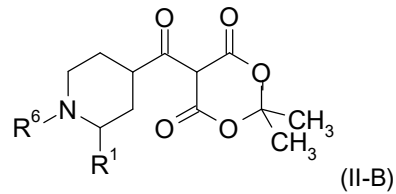
10

en la que X¹, X², X³ y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente, en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (IV)

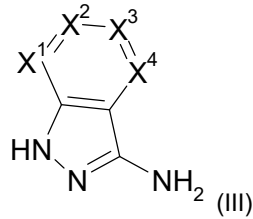


en la que R¹, R⁶, X¹, X², X³ y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente, o

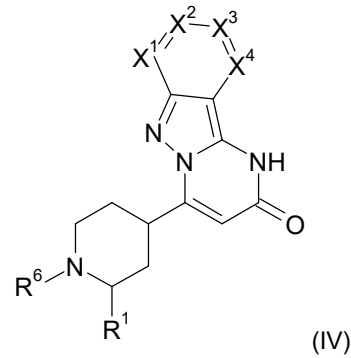
[B] un compuesto de fórmula (II-B)



en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente y R⁶ representa un grupo amino protector, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)

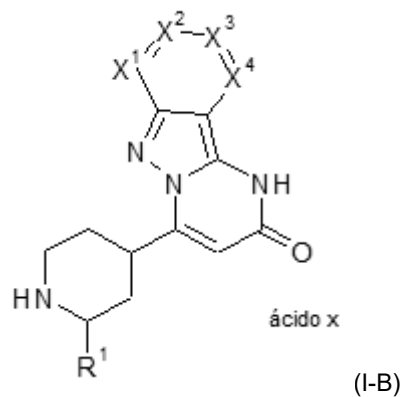


5 en la que X¹, X², X³ y X⁴ cada uno tiene el significado dado anteriormente, en un disolvente inerte opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (IV)

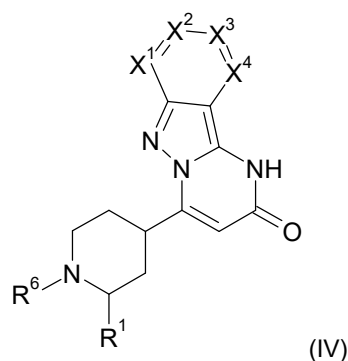


en la que R¹, X¹, X², X³ y X⁴ cada uno tiene el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y R⁶ representa un grupo amino protector.

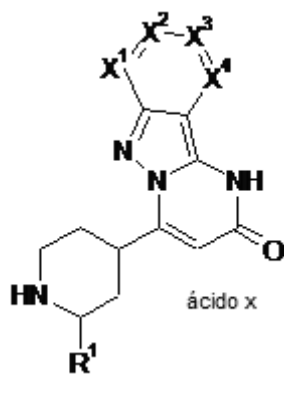
10 9. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I-B)



en la que R¹, X¹, X², X³ y X⁴ cada uno tiene el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que un compuesto de fórmula (IV)



en la que R^1 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 cada uno tiene el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y R^6 representa un grupo amino protector escindible por ácido, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (I-B) mediante la adición de un ácido



5

10. Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I-A) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de fórmula (I-B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 se trata con una base.

10 11. Compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

15 12. Compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el sangrado se asocia con una enfermedad o una intervención médica seleccionada del grupo que consiste en menorragia, hemorragia postparto, shock hemorrágico, traumatismo, cirugía, cirugía de otorrinolaringología, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, accidente cerebrovascular, enfermedades del hígado, angioedema hereditario, sangrado nasal y sinovitis y el daño del cartílago después de la hemartrosis.

20 13. Medicamento, que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con un auxiliar inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

25 14. Medicamento, que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados del complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ϵ -aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, píldoras de anticonceptivos orales combinados (COCP), sistema intrauterino de progestágeno, agonistas del receptor de glucocorticoides, analgésicos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

30 15. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14 para el tratamiento y/o la profilaxis del sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Fig. 1: Difractograma de rayos X del maleato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-yl)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66)

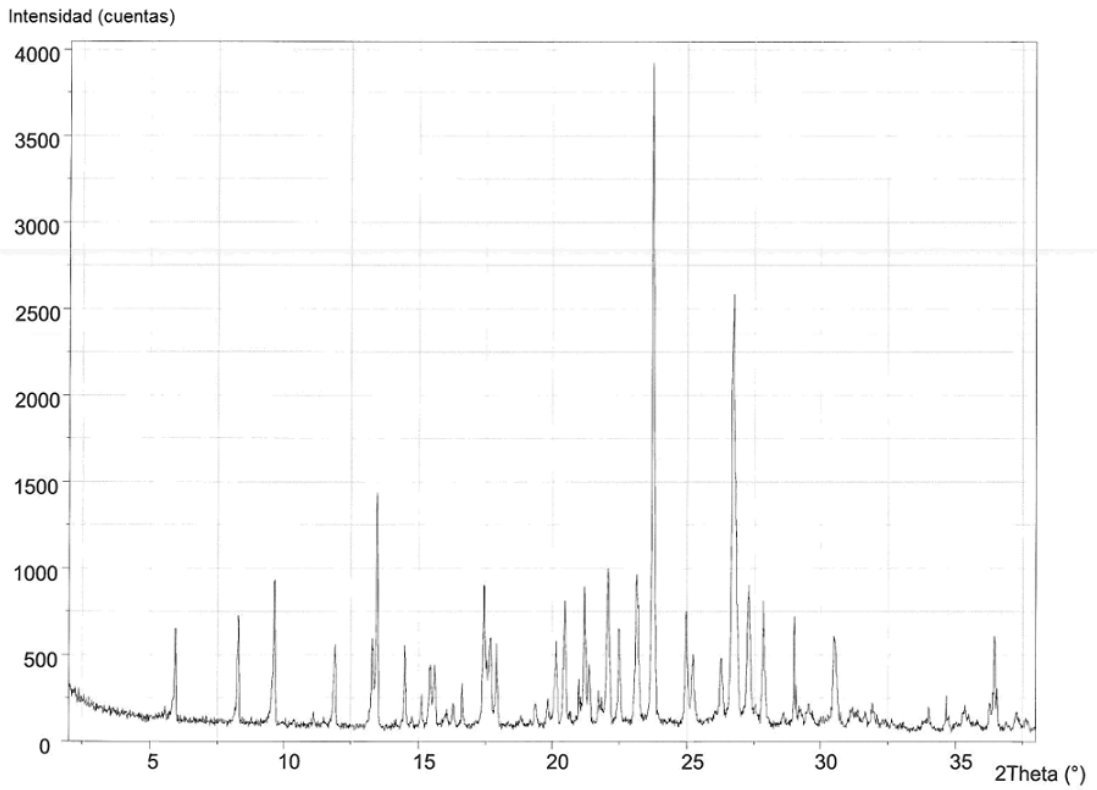


Fig. 2: Difractograma de rayos X del acetato de 10-Cloro-4-(piperidin-4-yl)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66)

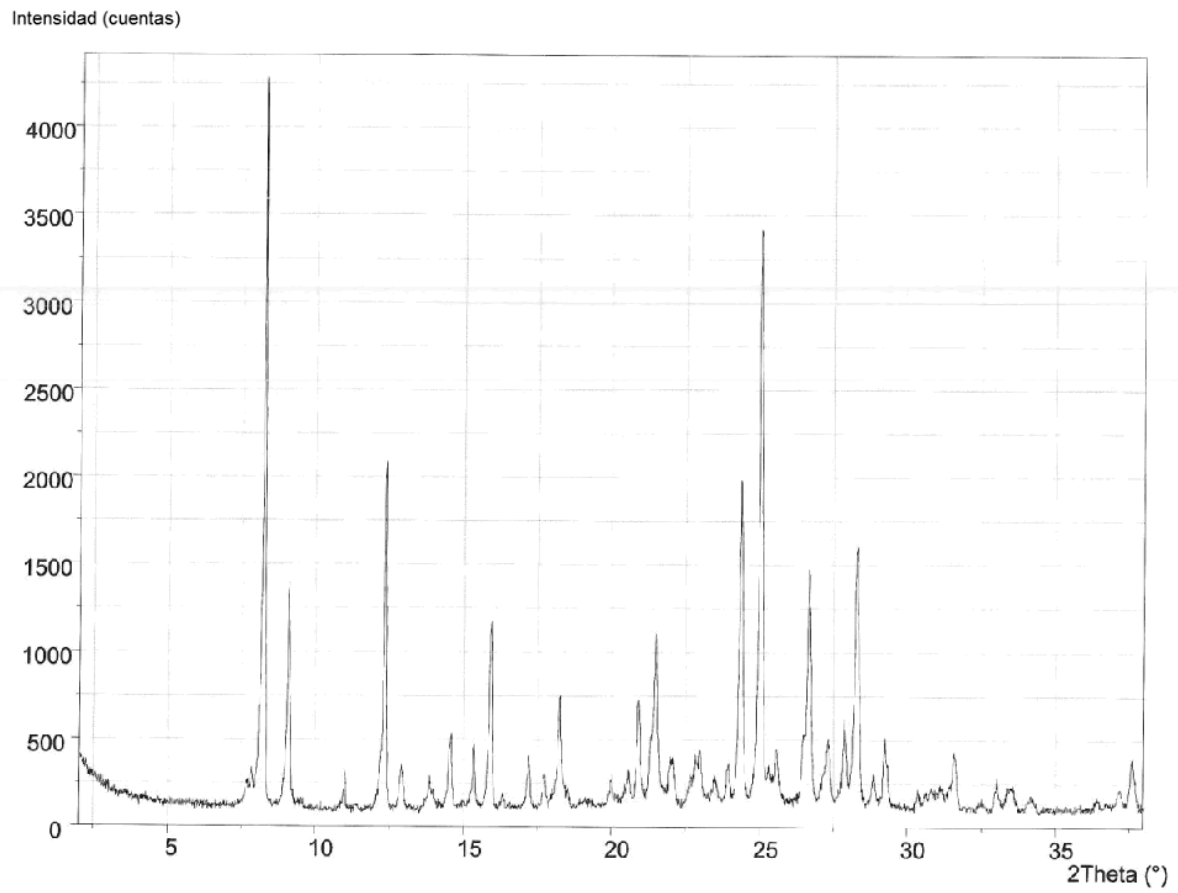


Fig. 3: Difractograma de rayos X del sulfato del 10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66)

