Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 117710 0000 0000	2016-05-05 16:20:59	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 693
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	44387	$ 64000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	(AZA)PIRIDOPIRAZOLOPIRIMIDINONAS E INDAZOLOPIRIMIDINONAS Y SU USO

2	**Datos del Solicitante**			
	Nombre:	BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	Mullerstr. 178 13353 Berlin	**Domicilio/País de constitución:**	ALEMANIA - BERLIN - BERLIN

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 900044265-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	NN	900044265

4	**Datos del Inventor**			
	Nombre:	Jorma HABFELD	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com

Dirección:	Auf dem Rheindamm 14, 40221 Dusseldorf	**Domicilio/País de constitución:**	ALEMANIA - NORDRHEIN-WESTFALEN - DUSSELDORF

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	☒ No Aplica

Número: -

5	**Inventor(es)**

	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	HABFELD Jorma	ALEMANIA
2.	KINZEL Tom	REPUBLICA POPULAR DE CHINA
3.	KOBBERLING Johannes	ALEMANIA
4.	CANCHO GRANDE Yolanda	ALEMANIA
5.	BEYER Kristin	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	ROHRIG Susanne	ALEMANIA
7.	KOLLNBERGER Maria	ALEMANIA
8.	SPERZEL Michael	ALEMANIA
9.	BURKHARDT Nils	ALEMANIA
10.	SCHLEMMER Karl-Heinz	ALEMANIA
11.	STEGMANN Christian	ALEMANIA
12.	SCHUHMACHER Joachim	ALEMANIA
13.	WERNER Matthias	ALEMANIA
14.	ELLERMANN Manuel	ALEMANIA

6	**Datos Inventor(es)**

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	DUSSELDORF	Auf dem Rheindamm 14, 40221 Dusseldorf
2.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	BEIJING	BEIJING	Liangmaqiao DRC 3-1-122 Dong Fang Dong Road 19 100600 Beijing
3.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	NEUSS	Azalienstr. 30 41466 Neuss
4.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	LEVERKUSEN	Christian-Hess-Str. 79 51373 Leverkusen
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	KENSINGTON	35 Franciscan Way Kensington, CA 94707
6.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	HILDEN	Dietrich-Bonhoeffer-Str. 66 40724 Hilden
7.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	VELBERT	Brinker Weg 17 42555 Velbert
8.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	KIERSPE	Thal 2 58566 Kierspe
9.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	VELBERT	Unterste Dillenberg 16 42553 Velbert
10.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	WUPPERTAL	Wildsteig 22a 42113 Wuppertal
11.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Schliemannstr. 39 10437 Berlin
12.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	WUPPERTAL	Lipkenskothen 31 42113 Wuppertal
13.	ALEMANIA	BAYERN	FELDKIRCHEN-WESTERHAM	Krugling 4c 83620 Feldkirchen-Westerham
14.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Linienstr. 103 10115 Berlin

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**

Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/EP2014/073529	**Fecha Solicitud:**	03/11/2014
Número Publicacion:	WO2015/067549	**Fecha Publicacion:**	14/05/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha**
1.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13191642.1	05/11/2013

10	**Reivindicaciones**			
Número reivindicaciones:	15	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11	**Reducción de tasas.**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.
☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

(AZA)PIRIDOPIRAZOLOPIRIMIDINONAS E INDAZOLOPIRIMIDINONAS Y SU USO

La presente solicitud se relaciona con nuevas (aza)piridopirazolopirimidinonas e indazolopirimidinonas sustituidas, con procesos para su preparación, los compuestos para usarlas solas o en combinaciones en un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes. La presente invención también se relaciona con medicamentos que comprenden los compuestos de acuerdo a la presente invención para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, trasplante, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

El sangrado es un marcador clínico común de los trastornos de sangrado hereditarios y adquiridos, trauma, cirugía, infarto, menorragia (también llamada

sangrado menstrual intenso, HMB), hemorragia posparto, y enfermedades hepáticas. Cuando se daña un tejido, los vasos se pueden romper, disparando inmediatamente el mecanismo hemostático, lo que resulta en una red de fibrina estable. El sistema fibrinolítico se activa mediante el depósito de fibrina y ayuda al mantenimiento de un lumen abierto en los vasos sanguíneos dañados. Se requiere un balance entre la formación y la lisis de fibrina para mantener y remoldear el sello hemostático durante varios días en donde la pared del vaso dañado se repara.

La fibrinólisis es el mecanismo fisiológico que disuelve los coágulos. El sistema fibrinolítico comprende plasminógeno, el precursor inactivo circulante de la plasmina, una potente serina proteasa implicada en la disolución de los coágulos sanguíneos de fibrina. El activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA) y el activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) son los dos activadores de plasminógeno más importantes que se expresan en muchos tipos de células y tejidos (Levi JH, Lancet 2010, 376, 9734, 3-4). El plasminógeno se une a residuos de lisina en la superficie de la fibrina y se convierte a plasmina mediante un activador que se libera a partir de las células endoteliales - tPA - que simultáneamente se une a la fibrina. Como parte del balance

hemostático, la generación y actividad de la plasmina también se modulan mediante múltiples inhibidores que incluyen al inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI) y α_2-antiplasmina (Cesarman-Maus G, Hajjar KA, Br J Haematol 2005; 129: 307-21).

Los activadores de la fibrinólisis se pueden usar terapéuticamente para disolver coágulos sanguíneos en condiciones trombóticas como infarto de miocardio o infarto isquémico, para evitar la degradación del tejido que lo rodea (Flemming M, Melzig MF, J Pharm Pharmacol. 2012, 64(8):1025-39). Por otro lado, la inhibición de la fibrinólisis puede hacerse, y se usa exitosamente y seguramente en el manejo del sangrado. Después de un daño tisular extenso que ocurre con trauma o cirugía, cambia el equilibrio y se considera que la fibrinólisis es un contribuyente importante al sangrado y la 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 usados con los análogos de lisina, el ácido ε-aminocaproico y el ácido tranexámico, que interfieren con la unión del plasminógeno a la fibrina, lo que es necesario para la activación de la plasmina (Levi JH, Lancet 2010, 376, 9734, 3-4).

Los antifibrinolíticos son un concepto probado seguro y eficaz para reducir la pérdida de sangre y el resangrado, sin incrementar el riesgo de eventos trombóticos, por ejemplo en el manejo de trastornos de sangrado como hemofilia y enfermedad de von Willebrand, en la menorragia (sangrado menstrual intenso, HMB) y en diferentes condiciones quirúrgicas.

El sangrado debido a trastornos/disfunciones de plaquetas como trombocitopenia de Glantzmann y trombocitopenia así como también sangrado inducido por anticoagulantes y deficiencia de PAI-1, podrían ser áreas potenciales de uso. Los pacientes con leucemia promielocítica aguda que frecuentemente desarrollan un sangrado severo, también se podrían beneficiar con la terapia con antifibrinolíticos. Además, se ha sugerido que el bloqueo de la fibrinólisis potencialmente podría ser útil para bloquear la proteólisis inducida por plasmina que puede tener una importancia biológica durante la aterotrombosis y los estados inflamatorios, cáncer y otras enfermedades.

Además, se ha descrito que la antiplasmina se puede usar para tratar la sinovitis y el daño de cartílago luego de hemartrosis en pacientes con trastornos de sangrado subyacentes incluyendo hemofilia y enfermedad de von Willebrand (L. Nieuwenhuizen L, Roosendaal G, Masterbergen SC, Coeleveld K, Biesma DH,

Lafeber FPJG, y Schuthens, REG, J Thrombosis and Haemostasis 2013, 12: 237-245).

Otra área potencial de uso para los antifibrinolíticosis es el tratamiento de sangrado de nariz causado por trauma y otras causas, también acoplado con trastornos de sangrado subyacentes incluyendo hemofilia y enfermedad de von Willebrand.

Los antifibrinolíticos se han aplicado exitosamente al tratamiento de angioedema hereditario, en donde se pudo demostrar una reducción en el número y la severidad de los ataques de edema en 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 cuando el grado de MBL o los patrones de sangrado vaginal difieren de los experimentados por la población femenina general de misma edad (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCCWCH): National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines. CG44 Heavy Menstrual Bleeding: full guideline. 24 de enero de 2007). La menstruación normal ocurre con un ciclo de 28 ± 7 días, durando 4 ± 2 días con una MBL media de 40 ± 20 mL. El AUB presenta un espectro de patrones de sangrado menstrual normales que incluyen un sangrado

irregular, intenso o prolongado o un patrón de sangrado alterado. El AUB puede estar asociado con los ciclos ovulatorios o anovulatorios. Los términos que se usan con sangrado uterino disfuncional (DUB), menorragia (sangrado menstrual anormalmente intenso en intervalos regulares que también puede ser prolongado), metrorragia (sangrado uterino a intervalos irregulares, en particular entre los periodos menstruales esperados), y metromenorragia (combinación de ambos).

El AUB es uno de los trastornos ginecológicos más frecuentes observados por los médicos generalistas y ginecólogos. El AUB es un diagnóstico de exclusión; siempre se debe descartar una causa orgánica. Las causas orgánicas de AUB incluyen neoplasia uterina benigna, en especial pólipos cervicales y endometriales y miomas, adenomiosis, y malignidades del cérvix y endometrio.

La menorragia (sangrado menstrual intenso, HMB) se define en forma amplia en la literatura médica como una pérdida de sangre (MBL) de 80 mL o más por periodo 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 de la incumbencia de la presente invención, una menorragia se define como una pérdida de sangre menstrual de 60 ml o más por ciclo, por ejemplo entre 60 y 80 ml por ciclo, en particular más de 80 ml por ciclo. De acuerdo a NICE, una menorragia debe definirse para propósitos clínicos como una pérdida de sangre menstrual excesiva que interfiere con la calidad de vida física, emocional, social y material de la mujer, y que puede ocurrir sola o en combinación con otros síntomas. Cualquier intervención debe tener como objetivo mejorar las medidas de calidad de vida. La tasa de prevalencia global de la menorragia, en base a 18 estudios epidemiológicos, está en el rango entre 4% y 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 el resultado de los diferentes métodos de evaluación y las muestras poblacionales que se usan para cada estudio. Se ha hallado que las tasas de prevalencia en los estudios que usan evaluaciones subjetivas son consistentemente superiores, en comparación con entre 9 y 11% en los estudios que midieron directamente la MBL. Sin embargo, una estimación de 30% de mujeres que sufren de

menorragia parece más representativa (Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M, y col. Diagnosis and tratamiento 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 de los extremos del espectro de la edad reproductiva (o sea, chicas adolescentes y mujeres que se acercan o que están pasando 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/disfunciones de plaquetas como trombocitopenia de Glantzmann y trombocitopenia así como también deficiencia de PAI-1, son causas potenciales de sangrado menstrual intenso. La menstruación y la ovulación son desafíos hemostáticos únicos que ocurren mensualmente en las mujeres de edad reproductiva. Los sistemas hemostáticos integrales se requieren para controlar el sangrado excesivo durante estos eventos. Mientras que los hombres con trastornos hereditarios de sangrado leves con frecuencia son

asintomáticos, las mujeres sufren de una morbilidad significativa y calidad de vida alterada principalmente con sangrados asociados al estado menstrual. La menorragia es con frecuencia el síntoma de presentación de un trastorno de sangrado subyacente y puede ser el único síntoma de sangrado en las mujeres. La menorragia se reconoció como un predictor válido para el diagnóstico de los trastornos de sangrado. Un estudio prospectivo de 150 mujeres presentando menorragia halló la frecuencia de trastornos de sangrado sin diagnóstico en 17% y la enfermedad de von Willebrand fue la causa más común, con una incidencia de 13%. Subsiguientemente, una revisión sistemática de la literatura confirmó una incidencia global de 13% (95% CI 11%, 15,6%) de enfermedad de von Willebrand entre 988 mujeres en 11 estudios. Los defectos leves del funcionamiento de las plaquetas también se hallan con frecuencia en los trastornos hereditarios de sangrado en mujeres con menorragia. Sin embargo, los trastornos de la función plaquetaria probablemente permanezcan sin diagnosticar debido a las pruebas complejas y especializadas que requieren muestras frescas. Existen solo unos pocos estudios en la literatura que evalúan la incidencia de trastornos de la función plaquetaria en mujeres con menorragia. Estos estudios informaron que los defectos de función plaquetaria son más comunes

que la enfermedad de von Willebrand y se hallaron en aproximadamente un 50% de las mujeres que presentan menorragia. Por consiguiente, la asociación de menorragia en las mujeres y los trastornos hereditarios de sangrado está bien establecida (Kadir RA, Davies J. Hemostatic trastornos in mujeres. J Thromb Haemost 2013, 11 (Suppl.1): 170-9).

El ácido tranexámico está aprobado para el tratamiento de menorragia y para una variedad de condiciones hemorrágicas quirúrgicas. Se requieren dosis múltiples y muy altas de ácido tranexámico, y los eventos adversos regulados por el fármaco más comúnmente informados después de la administración oral son gastrointestinales, como nauseas, vómitos, diarrea y dispepsia (Wellington K, Wagstaff AJ, Drugs 2003, 63 (13): 1417-1433), (Dunn CJ, Goa KL, Drugs 1999, 57(6): 1005-1032). La WO 2006/023000 A1 se relaciona con formulaciones orales de ácido tranexámico de liberación modificada y con métodos de tratamiento con las mismas.

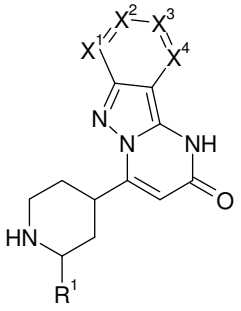
WO 2010/117323 A1 y WO 2012/047156 A1 se relacionan con análogos de isoxazol-3(2H)-ona como inhibidores de plasminógeno y su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la fibrinólisis, incluyendo trastornos de sangrado hereditarios, infarto, menorragia y enfermedades hepáticas. Los compuestos que se describen en WO 2010/117323 A1 y WO

2012/047156 A1 no están relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención.

WO 2012/080237 se relaciona con 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 a la presente invención son estructuralmente diferentes de los compuestos de fórmula (I) de WO 2012/080237.

Fue un objeto de la presente invención proveer nuevas sustancias que actúan como inhibidores de la fibrinólisis y, como tal, que son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

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



(I-A)

en donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C-R^2;

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C-R^3;

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C-R^4;

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C-R^5;

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre

hidrógeno, halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 alquenilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, C_1–C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono– o dialquilamino, hidroxi, tiol, carboxilo, C_3–C_7 cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C_1–C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, y C_1–C_4 haloalcoxi, o

un grupo de una fórmula seleccionada entre –CO–NR^7R^8, –NH–CO–R^9, –CO–O–R^9, –CO–R^9, –SO_2R^{10}, –$SO_2NR^{11}R^{12}$,–SR^{10}, CH_2CN, –$CH_2NR^{11}R^{12}$, –CH_2OR^{10}, donde

R^7 y R^8 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, C_1–C_4 alquilo, C_6 arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^9 representa C_1–C_4 alquilo, C_6 arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^{10} representa C_1–C_4 alquilo;

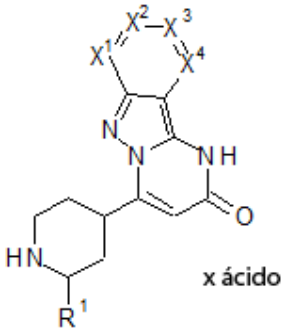
R^{11} y R^{12} en forma independiente entre sí

representan hidrógeno, y C_1-C_4 alquilo;

con la salvedad de que cero, uno, dos o tres de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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



(I-B)

en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 son como se definen precedentemente,

y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo a la presente invención son los compuestos de las fórmulas (I-A) o (I-B) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos que se incluyen en las fórmulas (I-A) o (I-B) de las fórmulas mencionadas en adelante y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos que se incluyen en las fórmulas (I-A) o (I-B) y que se mencionan en adelante como ejemplos de formas de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en donde los compuestos que se incluyen en las fórmulas (I-A) o (I-B) y mencionados en adelante no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Dentro de la incumbencia de la presente invención, el término “ácido x” en cualquiera de las fórmulas no indica ninguna proporción estequiométrica definida del ácido y el respectivo compuesto. Por consiguiente, dependiendo de por ejemplo la alcalinidad del respectivo compuesto, el término “ácido x” designa a diferentes proporciones entre el compuesto y el ácido, tales como 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.

Las sales preferidas, en el contexto de la presente invención, son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención. Las sales que no son en sí mismas adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención, también están incluidas.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención incluyen sales de adición ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido

toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, 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.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente 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 metales alcalino térreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, y N-metilpiperidina.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente 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.

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

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

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

Una forma de realización de la invención es también 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 como se definió previamente.

Una forma de realización de la invención es también 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 que se eligen del grupo que consiste en 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 forma de realización de la invención es también 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 que se eligen del grupo que consiste en sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido ascórbico, y ácido salicílico.

Una forma de realización de la invención es también 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 que se eligen del grupo que consiste en sales de ácido clorhídrico, y ácido trifluoroacético.

Una forma de realización de la invención es también el compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en forma de su sal de maleato que muestra el siguiente

máximo de pico preferido de °2 Theta: 9,6; 13,5; 17,4; 22,1; 23,1; 23,7; y 26,7.

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

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

Una forma de realización de la invención es también 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 como se definió previamente.

Una forma de realización de la invención es también una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 enfermedades.

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

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

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

Una forma de realización de la invención es también una o más sales fisiológicamente aceptables

como se definió previamente del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado raros subyacentes.

Una forma de realización de la invención es también una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Dentro de la incumbencia de esta invención, los términos “sangrado menstrual intenso, HMB” y “menorragia” son intercambiables.

Una forma de realización de la invención es también una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en sangrado menstrual intenso (HMB), hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Una forma de realización de la invención es también una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) para usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que

se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

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

Una forma de realización de la invención es también el uso de una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Una forma de realización de la invención es también el uso de una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Una forma de realización de la invención es también el uso de una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Una forma de realización de la invención es también el uso de una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Una forma de realización de la invención es también un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 forma de realización de la invención es también un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente

del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66) en combinación con un compuesto activo adicional que se elige del grupo que consiste en Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ε-aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCP), sistema intrauterino con progestina, agonistas de receptor de glucocorticoide, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

Una forma de realización de la invención es también un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Una forma de realización de la invención es también un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 sangrado agudo y recurrente en

pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Una forma de realización de la invención es también un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Una forma de realización de la invención es también un medicamento que comprende una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente 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 sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o

adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Una forma de realización de la invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en humanos y animales con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, usando una cantidad eficaz de una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

Una forma de realización de la invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en humanos y animales con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, usando una cantidad eficaz de una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

Una forma de realización de la invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en humanos y animales con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis, usando una cantidad eficaz de una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

Una forma de realización de la invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en humanos y animales con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática,

cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis, usando una cantidad eficaz de una o más sales fisiológicamente aceptables como se definió previamente del compuesto 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66).

Solvatos en el contexto de la invención se designan como aquellas formas de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en donde la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención.

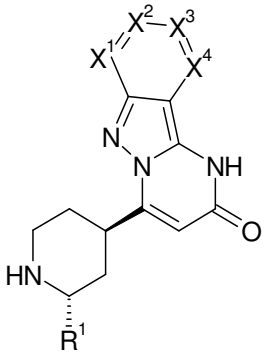
Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas dependiendo de su estructura, o sea en la forma de isómeros de configuración u opcionalmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diasteroisómeros, incluyendo a aquellos en el caso de los atropisómeros). La presente invención por lo tanto incluye los enantiómeros y diasteroisómeros y sus mezclas particulares. Los

constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diasteroisómeros de una forma conocida; preferiblemente se usan procesos de cromatografía para esto, en particular cromatografía por HPLC en fase no quiral o quiral.

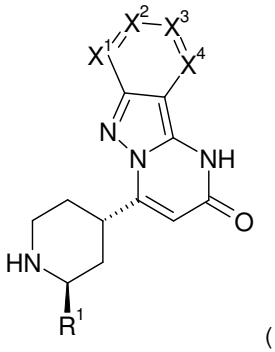
Cuando los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con la invención pueden existir en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas.

Los ejemplos de formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (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 precedentemente, y compuestos de la fórmula (IV) como se define más adelante, donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo.

La fórmula (I-A), donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo, comprende los siguientes isómeros trans:

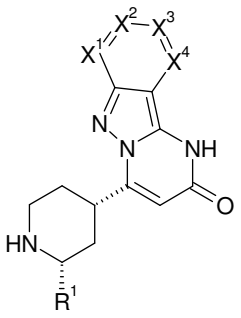


(I-A)

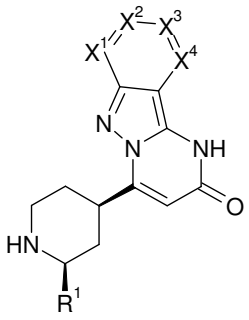


(I-A)

La fórmula (I-A), donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo, comprende además los siguientes isómeros cis:

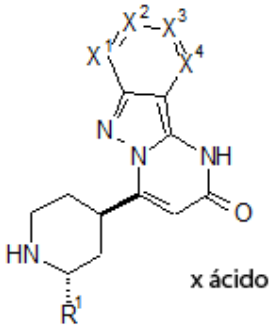


(I-A)

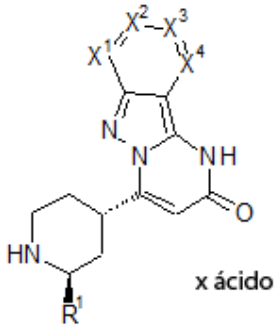


(I-A)

La fórmula (I-B), donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo, comprende los siguientes isómeros trans:

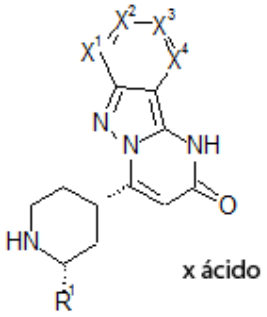


(I-B)

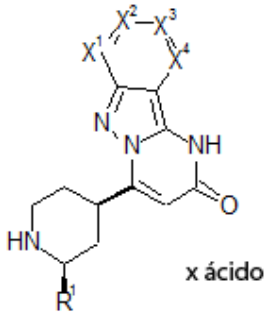


(I-B)

La fórmula (I-B), donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo, comprende además los siguientes isómeros cis:

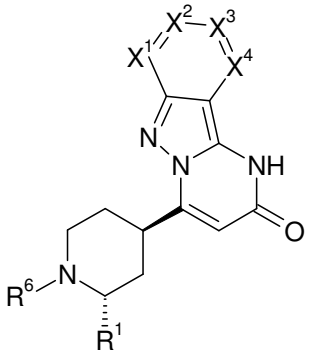


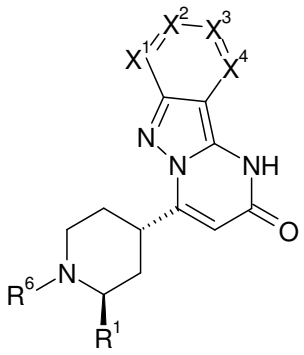
(I-B)



(I-B)

La fórmula (IV), donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo, comprende los siguientes isómeros trans:

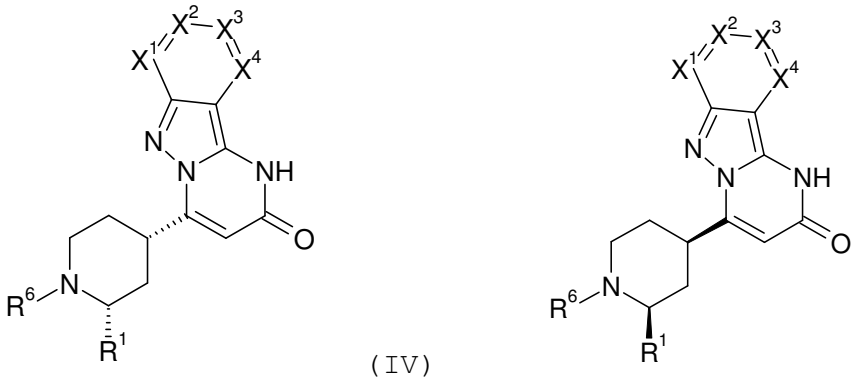




(IV)

(IV)

La fórmula (IV), donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo, comprende además los siguientes isómeros cis:



(IV)

(IV)

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas posibles, también en los casos donde no se indica estereoisomería.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), y (IV), donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo, están presentes como mezclas de isómeros cis y trans.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), y (IV), donde el sustituyente R^1 significa C_1-C_4 alquilo, están presentes como mezclas de isómeros cis y trans, donde 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 isómeros trans.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B),

y (IV), donde el sustituyente R^1 significa C_1–C_4 alquilo, están presentes como isómeros trans enantioméricamente puros.

La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula (I–A) o (I–B) de acuerdo a la presente invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo a la presente invención designa en la presente a un compuesto en donde por lo menos un átomo del compuesto de acuerdo a la presente invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente que la masa atómica que usualmente o predominantemente existe en la naturaleza. Los ejemplos de isotopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo a la presente invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y iodo, tales como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (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. Ciertas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo a la presente invención, en especial aquellas en donde se han incorporado uno o más isotopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del compuesto activo en el cuerpo; debido a las comparativamente fáciles preparabilidad y

detectabilidad, en especial los compuestos marcados con isotopos ^{3}H o ^{14}C son adecuados para este propósito. Además, la incorporación de isotopos, 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 vida media en el cuerpo, o una reducción de la dosis activa que se requiere; dichas modificaciones de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención por lo tanto en algunos casos también constituyen una forma de realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se pueden preparar mediante procesos conocidos para las personas con experiencia en el arte, por ejemplo mediante los métodos que se describen más adelante y los métodos que se describen en los ejemplos de trabajo, mediante el uso de las correspondientes variaciones isotópicas de los reactivos y/o compuestos de partida particulares presentados.

La presente invención más aún también incluye profármacos de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención. El término "profármacos" designa aquí a los compuestos que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que se convierten (por ejemplo metabólicamente o

hidrolíticamente) en los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

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

Alquilo, en el contexto de la invención representa un radical alquilo de cadena ramificada o no ramificada que tiene el número de átomos de carbono que se menciona en cada caso. Se pueden mencionar a los siguientes a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, *tert*-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 representan un radical alquilo como se definió previamente que es mono o polihalogenado hasta el número máximo posible de sustituyentes. En el caso de la polihalogenación, los átomos de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Aquí, halógeno representa a flúor, cloro, bromo o iodo, 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 anulares que se menciona en cada caso. Se pueden mencionar a los siguientes a modo de ejemplo y a modo de preferencia: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquenilo en el contexto de la invención representa a un radical alquenilo de cadena ramificada o no ramificada que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Se da preferencia a un radical alquenilo de cadena ramificada o no ramificada que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono y un doble enlace. Se pueden mencionar a los siguientes a modo de ejemplo y a modo de preferencia: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alcoxilo en el contexto de la invención representa a un radical alcoxilo de cadena ramificada o no ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar a los siguientes a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo y *tert*-butoxilo.

Haloalcoxilo en el contexto de la invención representa un radical alcoxilo como se definió previamente que está mono o polihalogenado hasta el

número máximo posible de sustituyentes. En el caso de la 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 a mono y dialquilamino y representa un grupo amino en donde uno o dos átomos de hidrógeno se sustituyen por radicales alquilo.

Un heteroarilo de entre 5 y 6 miembros en el contexto de la invención representa a un heterociclo monocíclico aromático (heteroaromático) que tiene un total de 5 o 6 átomos anulares, que contiene hasta tres heteroátomos anulares idénticos o diferentes del grupo que consiste en N, O y S y se conecta a través de un átomo de carbono de anillo o, si es apropiado, un átomo de nitrógeno de anillo. Se pueden mencionar a los siguientes 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 iodo. Se da preferencia a cloro, bromo, o flúor.

Si los radicales de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se sustituyen, los radicales pueden, a menos que se especifique otra cosa, ser mono o polisustituidos. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que están más de una vez se definen en forma independiente uno del otro. 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" incluye la inhibición, retraso, arresto, mejora, atenuación, limitación, reducción, supresión, reversión o cura de una enfermedad, una condición, un trastorno, un daño y una alteración de la salud, o del desarrollo, curso o progresión de dichos estados y/o de los síntomas de dichos estados. Aquí, el término "terapia" se interpreta como sinónimo del término "tratamiento".

En el contexto de la presente invención, los términos "prevención", "profilaxis" o "precaución" se usan como sinónimos y se refieren a la eliminación o la reducción del riesgo de tener, contraer, sufrir o tener una enfermedad, una condición, un trastorno, un daño o una alteración de la salud, desarrollo o progresión de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una condición, un trastorno, un daño o una alteración de la salud pueden tener lugar parcialmente o completamente.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C-R^2;

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C-R^3;

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C-R^4;

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C-R^5;

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alquenilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, C_3-C_7 cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi,

y C_1–C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, dos o tres de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1–C_4 alquilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C–R^2;

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C–R^3;

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C–R^4;

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C–R^5;

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 alquenilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, C_1–C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxi, carboxilo, C_3–C_7 cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C_1–C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4

haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, y C_1–C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, dos o tres de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C–R^2

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C–R^3

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C–R^4

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C–R^5

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, C_1–C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxi, carboxilo, C_3–C_7 cicloalquilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C_1–C_4 alquilo, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4

haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, y C_1–C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C–R^2

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C–R^3

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C–R^4

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C–R^5

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, metilo, isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciano, amino, nitro, dimetilamino, hidroxi, carboxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

seleccionados entre metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, flúor y cloro;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C-R^2

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C-R^3

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C-R^4

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C-R^5

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, y C_1-C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-

A) o (I-B) se definen de la siguiente manera:

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C-R^2;

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C-R^3;

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C-R^4;

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C-R^5;

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3 y R^4 son hidrógeno, y R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alquenilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxi, tiol, carboxilo, C_3-C_7 cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, y C_1-C_4 haloalcoxi, o

un grupo de una fórmula seleccionada entre -CO-NR^7R^8, -NH-CO-R^9, -CO-O-R^9, -CO-R^9, -SO_2R^{10}, -$SO_2NR^{11}R^{12}$,-SR^{10}, CH_2CN, -$CH_2NR^{11}R^{12}$, -CH_2OR^{10}, donde

R^7 y R^8 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, C_6 arilo, y

heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^9 representa hidrógeno, C_1–C_4 alquilo, C_6 arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^{10} representa C_1–C_4 alquilo;

R^{11} y R^{12} en forma independiente entre sí representan hidrógeno, y C_1–C_4 alquilo;

con la salvedad de que cero, uno, dos o tres de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es C–R^2

X^2 es C–R^3

X^3 es C–R^4

X^4 es C–R^5; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 alquenilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, C_1–C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxi, carboxilo, C_3–C_7 cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C_1–C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente

sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, y C_1–C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I–A) o (I–B) se definen de la siguiente manera:

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es C–R^2

X^2 es C–R^3

X^3 es C–R^4

X^4 es C–R^5; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, C_1–C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, dialquilamino, C_3–C_7 cicloalquilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C_1–C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, y C_1–C_4

haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4

X^4 es C-R^5; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxi, carboxilo, C_3-C_7 cicloalquilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, y C_1-C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5

son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4

X^4 es C-R^5; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, metilo, isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi ciano, amino, nitro, dimetilamino, hidroxi, carboxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, flúor y cloro;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es $C-R^2$

X^2 es $C-R^3$

X^3 es $C-R^4$

X^4 es $C-R^5$;

R^2, R^3, y R^4, se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, y flúor;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxi, carboxilo, C_3-C_7 cicloalquilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, y C_1-C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4

X^4 es C-R^5;

R^2 es flúor; R^3, y R^4, son hidrógeno;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxi, carboxilo, C_3-C_7 cicloalquilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, imidazolilo, pirrolilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, y C_1-C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-

A) o (I-B) se definen de la siguiente manera:

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4

X^4 es C-R^5; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, flúor y cloro;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4,

X^4 es C-R^5, y

R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definen precedentemente.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I-

A) o (I-B) se definen de la siguiente manera:

R^1 es hidrógeno o metilo;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4

X^4 es C-R^5

R^2 a R^4 se seleccionan entre hidrógeno y flúor, y

R^5 se selecciona entre halógeno;

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 es hidrógeno o metilo;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4

X^4 es C-R^5

R^2 a R^4 se seleccionan entre hidrógeno y flúor, y

R^5 se selecciona entre cloro y bromo;

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 es hidrógeno;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C–R^4

X^4 es C–R^5

R^2 a R^4 son hidrógeno, y

R^5 es cloro;

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 es hidrógeno;

X^1 es C–R^2

X^2 es C–R^3

X^3 es C–R^4

X^4 es C–R^5; y

R^2, R^3, y R^4 son hidrógeno, R^5 es cloro, en forma de su sal clorhidrato.

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

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen precedentemente,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

R^1 es hidrógeno,

X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen precedentemente,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

X^1 es N

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4,

X^4 es C-R^5, y

R^1, R^3, R^4, y R^5 son como se definen precedentemente,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

X^1 es C-R^2

X^2 es N,

X^3 es C-R^4,

X^4 es C-R^5, y

R^1, R^2, R^4, y R^5 son como se definen precedentemente,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

X^1 es C–R^2

X^2 es C–R^3,

X^3 es N,

X^4 es C–R^5, y

R^1, R^2, R^3, y R^5 son como se definen precedentemente,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I–A) o (I–B) se definen de la siguiente manera:

X^1 es C–R^2

X^2 es C–R^3,

X^3 es C–R^4,

X^4 es N, y

R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se definen precedentemente.

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I–A) o (I–B) se definen de la siguiente manera:

X^1 es N,

X^2 es C–R^3,

X^3 es C–R^4,

X^4 es N, y

R^1, R^3, y R^4 son como se definen precedentemente,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

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

X^1 es N,

X^2 es N,

X^3 es C-R^4,

X^4 es C-R^5, y

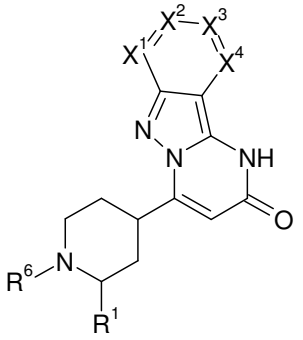
R^1, R^4 y R^5 son como se definen precedentemente,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

Las definiciones de radicales indicadas específicamente en las respectivas combinaciones de radicales se reemplazan, según se desee en forma independiente de las combinaciones particulares indicadas para los radicales, por definiciones de radicales de otras combinaciones.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, se combinan dos o más de las formas de realización mencionadas precedentemente.

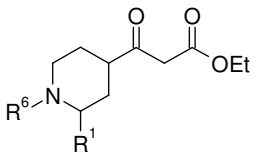
La invención además provee un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

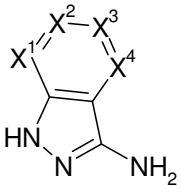
en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente y R^6 representa un grupo protector de amino, donde

[A] un compuesto de la fórmula (II-A)



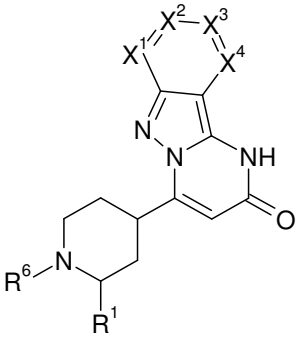
(II-A),

en donde R^1 y R^6 tienen en cada caso el significado provisto precedentemente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente, en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (IV)

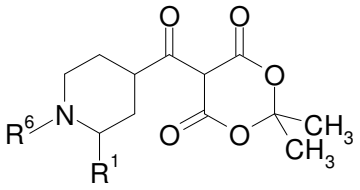


(IV)

en donde R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso el significado provisto precedentemente,

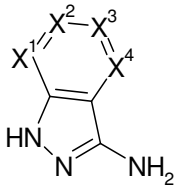
o

[B] un compuesto de la fórmula (II-B)



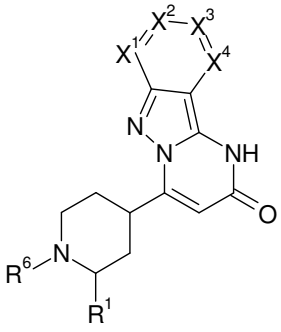
(II-B)

en donde R^1 tiene el significado provisto precedentemente y R^6 representa un grupo protector de amino, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

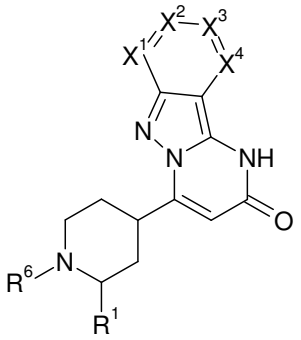
en donde X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente, en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso el significado provisto precedentemente.

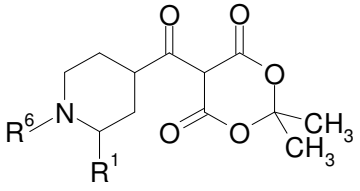
La invención además provee un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

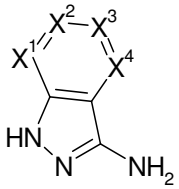
en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente y R^6 representa un grupo protector de amino, donde

[B] un compuesto de la fórmula (II-B)



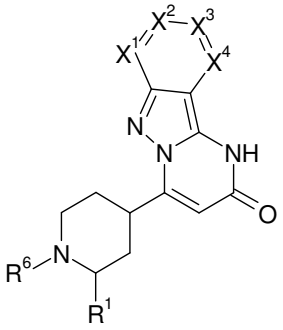
(II-B)

en donde R^1 y R^6 tienen en cada caso el significado provisto precedentemente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

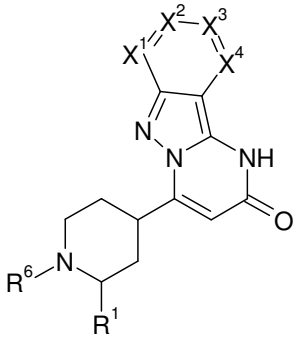
en donde X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente, en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso el significado provisto precedentemente.

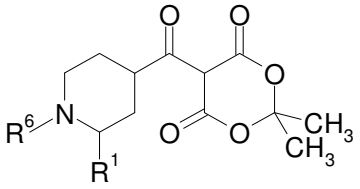
La invención además provee un proceso regioselectivo para preparar los compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente y R^6 representa un grupo protector de amino, donde

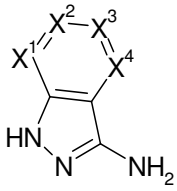
[B] un compuesto de la fórmula (II-B)



(II-B)

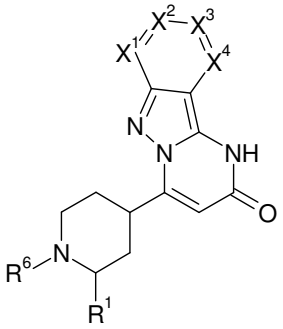
en donde R^1 tiene el significado provisto precedentemente y R^6 representa un grupo protector de

amino, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

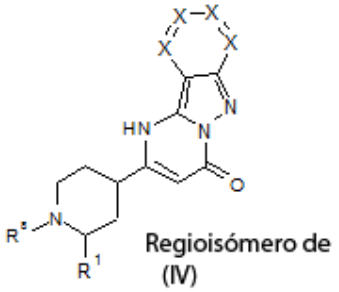
en donde X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente, en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso el significado provisto precedentemente, y R^6 representa un grupo protector de amino.

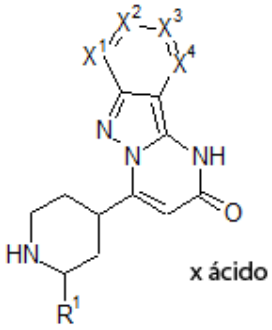
El término “proceso regioselectivo” en el contexto de la invención se define como un proceso que provee un compuesto de fórmula (IV) donde menos de 20%, menos de 15%, menos de 10%, menos de 5%, menos de 3%, menos de 2%, menos de 1%, menos de 0,5%, menos de 0,1% o 0% del compuesto de fórmula (IV) está presente como el regioisómero del compuesto de fórmula IV mostrado a continuación



Regioisómero de (IV)

.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, R^6 es un grupo protector de amino separable por ácido, como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo (Boc), y el compuesto de la fórmula (IV) obtenido en la reacción [A] o [B] se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (I-B) mediante la adición de un ácido.



x ácido

(I-B)

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

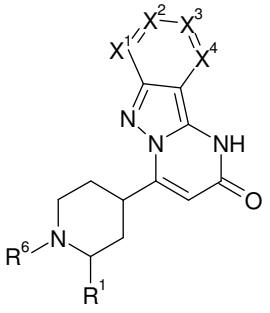
De acuerdo con una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula (I-A) se obtiene tratando el compuesto de fórmula (I-B) por medio de un método cromatográfico adecuado usando un eluyente básico.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, R^6 no es separable por un ácido y el compuesto de la fórmula (I-A) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (IV) separando el grupo protector de amino del compuesto de fórmula (IV) por ejemplo por hidrogenación. Los ejemplos de esta reacción son la separación de benciloxicarbonilo (Cbz), y de bencilo opcionalmente sustituido.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula (I-B) se obtiene tratando el compuesto de fórmula (I-A) con un ácido.

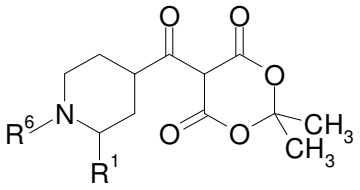
Los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A) o (I-B) opcionalmente se convierten con los (i) solventes y/o (ii) ácidos o bases apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

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



(IV)

donde R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso el significado provisto precedentemente. La presente invención también provee un compuesto de la fórmula general (II-B)



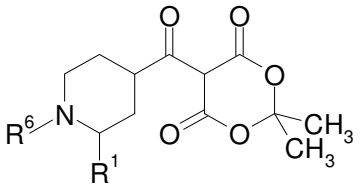
(II-B),

donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo y

R^6 es un grupo protector de amino.

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



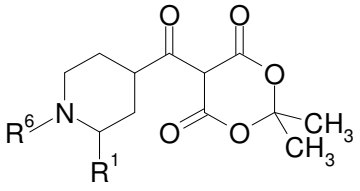
(II-B),

donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo y

R^6 se selecciona entre *tert*-butoxicarbonilo (Boc), y benciloxicarbonilo (Cbz).

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



(II-B),

donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1–C_4 alquilo y

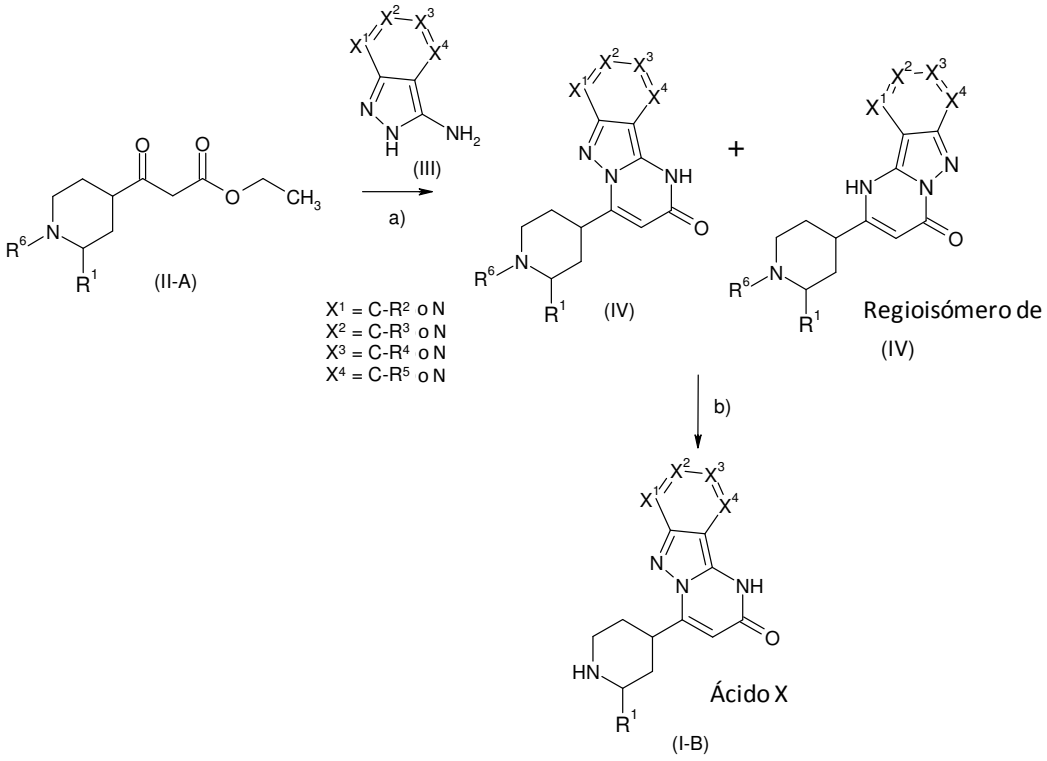
R^6 es *tert*–butoxicarbonilo (Boc).

Opcionalmente también se pueden preparar compuestos de fórmula (I–A) o (I–B) de acuerdo a la presente invención mediante la conversión de los grupos funcionales de los sustituyentes individuales, comenzando con los compuestos de fórmula (I–A) y (I–B) que se obtienen mediante los procesos previos. Estas conversiones se llevan a cabo por métodos convencionales conocidos para las personas con experiencia en el arte e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleofílicas y electrofílicas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión de éter, formación de carboxamidas, y también la introducción y eliminación de grupos protectores temporarios.

Los procesos de preparación descritos se pueden ilustrar en forma ejemplificativa mediante los esquemas de síntesis siguientes (Esquemas 1 y 2).

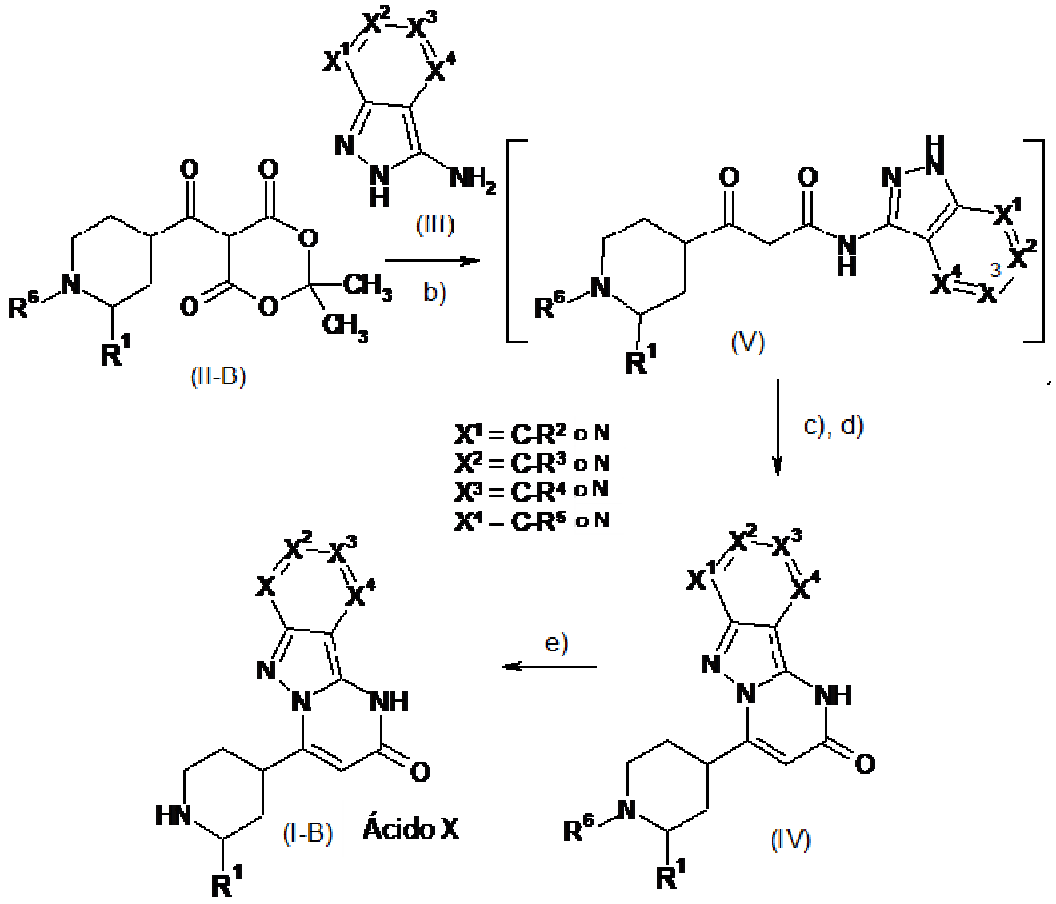
Esquema 1 (Reacción [A]): Síntesis de (aza)piridopirazolopirimidinonas o

indazolopirimidinonas a través del piperidinil-beta-cetoéster



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

Esquema 2 (Reacción [B]): Síntesis de (aza)piridopirazolopirimidinonas o indazolopirimidinonas a través del derivado ácido de piperidinilo de Meldrum



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

Los grupos protectores de amino adecuados (sustituyente R^6) en las fórmulas (II-A), (II-B), y (IV) son *tert*-butoxicarbonilo (Boc), eliminado por un ácido fuerte concentrado, benciloxicarbonio (Cbz), eliminado por hidrogenólisis, metilo o etilcarbamato, eliminados por TMSI en $CHCl_3$ o HBr en AcOH, carbamato de trimetilsililetilo (Teoc), eliminado por flúor,

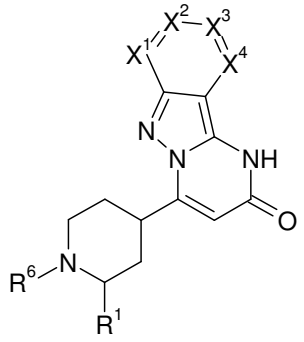
carbamato de p-metoxibencilo (Moz o MeOZ), eliminado por hidrogenólisis, carbamato de 9-fluorenilmetilo (F-moc), eliminado por una base, y opcionalmente bencilo o bencilamina sustituidos, eliminado por hidrogenólisis. Para usar como grupo protector de aminas se prefiere el *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

De acuerdo a una forma de realización de la invención, el grupo protector de amino R^6 se elige de *tert*-butoxicarbonilo (Boc), y benciloxicarbonilo (Cbz). se prefiere usar como grupo protector de amino el *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

La reacción también se puede llevar a cabo sin proteger el grupo amino. En este caso, R^6 es hidrógeno.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, la reacción se lleva a cabo sin proteger el grupo amino. En esta forma de realización, R^6 es hidrógeno.

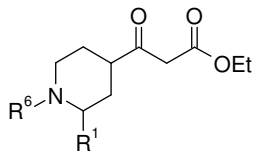
La invención además provee un proceso para preparar los compuestos de fórmula (IV)



(IV)

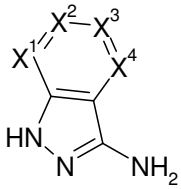
en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tiene cada uno el significado que se dio previamente y R^6 es hidrógeno, en donde

[A] un compuesto de fórmula (II-A)



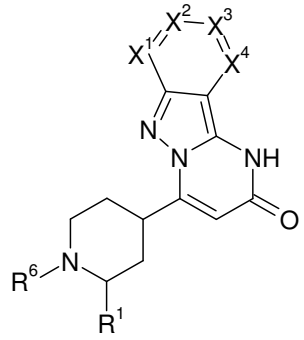
(II-A),

en donde R^1 tiene el significado que se dio previamente y R^6 es hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde X^1, X^2, X^3, y X^4 tiene cada uno el significado que se dio previamente en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de a base, para dar un compuesto de fórmula (IV)

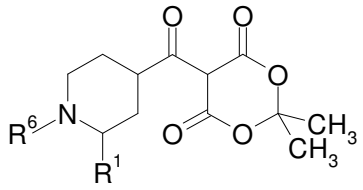


(IV)

en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tiene cada uno el significado que se dio previamente y R^6 es hidrógeno,

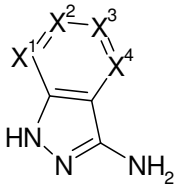
o

[B] un compuesto de fórmula (II-B)



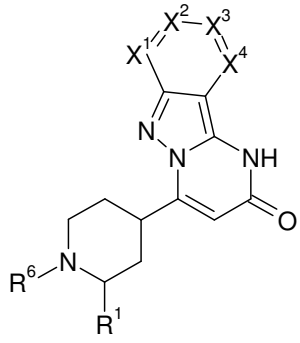
(II-B)

en donde R^1 tiene el significado que se dio previamente y R^6 es hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde X^1, X^2, X^3, y X^4 tiene cada uno el significado que se dio previamente en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tiene cada uno el significado que se dio previamente, y R^6 es hidrógeno.

Los solventes adecuados para los pasos de proceso (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de (IV)) son solventes inertes, por ejemplo, alcoholes alifáticos

tales como metanol, etanol, iso-propanol, 1-metoxi-2-propanol o *tert*-butanol, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilen glicol dimetil éter, 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 solventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia a los solventes polares con altos puntos de ebullición, tales como tolueno, 1-metoxi-2-propanol, y dioxano, o mezclas de estos solventes.

Los procesos de condensación (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de IV) pueden proceder en ausencia de una base, en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina o diisopropiletilamina, o en presencia de bases inorgánicas. Las bases orgánicas incluyen fosfatos y carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de

sodio, o carbonato de calcio. Se da preferencia a la presencia de fosfato de potasio.

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

Los procesos de condensación (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de IV) en general se llevan a cabo en un rango de temperatura entre 50 °C y 250 °C, preferiblemente entre 100 °C y 200 °C. Las opciones de calentamiento incluyen calentamiento convencional por debajo del punto de ebullición del solvente, bajo reflujo, o por arriba del punto de ebullición del solvente 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 con microondas entre 160°C y 200 °C.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmulas (II-A) y (III) se hacen reaccionar a una temperatura de entre 50 °C y 250 °C, preferiblemente a una temperatura de entre 100 °C y 200 °C.

Los procesos de condensación (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de IV) se pueden llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo

entre 0,5 y 25 bar). En general, las reacciones en cada caso se llevan a cabo a una presión atmosférica de 15 bar.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmulas (II-A) y (III) se hacen reaccionar a una presión entre presión atmosférica y 15 bar.

Típicamente, los procesos de condensación (II-A) + (III) → (IV) + (regioisómero de IV) rinden mezclas de regioisómeros. El regioisómero deseado se aísla mediante un método cromatográfico adecuado tal como cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase reversa, o cromatografía de capa delgada preparativa. Los solventes inertes que se usan como fase líquida incluyen a acetato de etilo, ciclohexano, diclorometano, metanol, dióxido de carbono supercrítico, agua, acetonitrilo, y mezclas de los mismos. El regioisómero además se puede aislar mediante cristalización.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, el compuesto de fórmula (IV) se aísla a partir de la mezcla de regioisómeros.

Los procesos de condensación (II-B) + (III) → [(V)] → (IV) se pueden llevar a cabo en un paso individual sin aislamiento de los intermediarios (V),

en dos pasos separados mediante cambio de las condiciones de la reacción para la formación de (V) a partir de (II-B) y (III) y la formación de (IV) a partir de (V) pero sin purificación del intermediario (V), o en dos pasos separados que implican la purificación del intermediario (V). Se da preferencia a un procedimiento con dos pasos separados sin purificación del intermediario.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmulas (II-B) y (III) se hacen reaccionar en un primer paso con un compuesto de fórmula (V). El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar en un segundo paso con el compuesto de fórmula (IV) sin separación y purificación del intermediario (V). De acuerdo a una forma de realización adicional de la invención, se cambia el solvente entre el primero y el segundo paso.

Los solventes adecuados para los pasos de proceso (II-B) + (III) → (V) son, por ejemplo, alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, iso-propanol, 1-metoxi-2-propanol o *tert*-butanol, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, 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 solventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al uso de acetonitrilo o tolueno como solventes, o mezclas de estos solventes.

Los solventes adecuados para los pasos de proceso (V) → (IV) son, por ejemplo, alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, iso-propanol, 1-metoxi-2-propanol o *tert*-butanol, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilen glicol dimetil éter, 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 solventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al uso

de 1-metoxi-2-propanol o tolueno como solventes, o mezclas de estos solventes.

Los procesos (II-B) + (III) → (V) pueden proceder en ausencia de una base, en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina o diisopropiletilamina, o en presencia de bases inorgánicas. Las bases orgánicas incluyen fosfatos y carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, o carbonato de calcio. Se da preferencia a la reacción de los compuestos de fórmulas (II-B) y (III) en ausencia de una base.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmulas (II-B) y (III) se hacen reaccionar en ausencia de una base.

Los procesos de condensación (V) → (IV) pueden proceder en ausencia de una base, en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina o diisopropiletilamina, o en presencia de bases inorgánicas. Las bases orgánicas incluyen fosfatos y carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, o carbonato de calcio. Se da preferencia a la

reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (IV) en presencia de fosfato de potasio.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base, en particular en presencia de fosfato de potasio.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, en donde los compuestos de fórmulas (II-B) y (III) se hacen reaccionar con el compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (IV) en un paso individual sin aislamiento del intermediario (V), la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

Los procesos (II-B) + (III) → (V) en general se llevan a cabo en un rango de temperatura entre 0 °C y 100 °C, preferiblemente entre 40°C y 80°C.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmulas (II-B) y (III) se hacen reaccionar a una temperatura entre 0 °C y 100 °C, preferiblemente entre 40°C y 80°C.

Los procesos (V) → (IV) en general se llevan a cabo en un rango de temperatura entre 0 °C y 150 °C, preferiblemente entre 60 °C y 130 °C.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, el compuesto de fórmula (V) se hace

reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) a una temperatura entre 0 °C y 150 °C, preferiblemente entre 60°C y 130°C.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, en donde R^6 es un grupo protector de amino que se puede escindir con ácido, tal como *tert*-butoxicarbonilo, el compuesto de fórmula (IV) que se obtiene en la reacción [A] o [B] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (I-B) mediante el agregado de un ácido. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, por ejemplo dioxano.

En general, las sales de fórmula (I-B) se pueden transformar a las respectivas bases libres de fórmula (I-A) de cualquier forma conocida para una persona con experiencia en el arte.

El compuesto de fórmula (I-B) se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula (I-A) mediante tratamiento del compuesto de fórmula (I-B) con una base. Las bases preferidas son amoniaco, hidróxido de sodio, $NaHCO_3$, y Na_2CO_3. Esto también se puede conseguir mediante un método cromatográfico adecuado utilizando un eluyente básico.

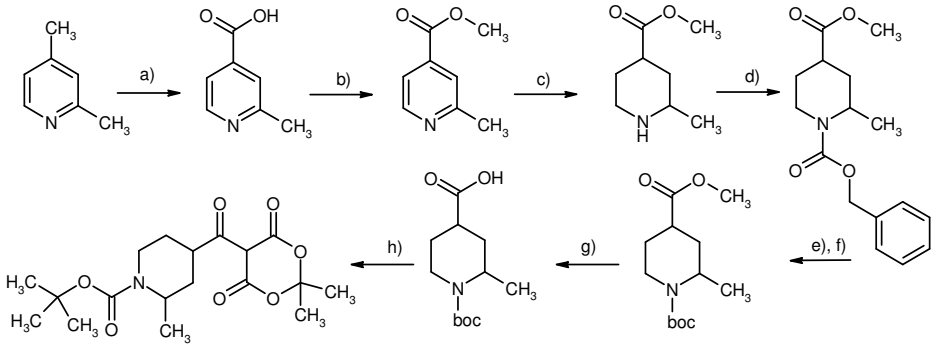
De acuerdo a una forma de realización de la invención, el ácido que se usa para obtener el compuesto de fórmula (I-B) a partir del compuesto de fórmula (IV) se elige de ácido clorhídrico, ácido

trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido ascórbico, y ácido salicílico.

De acuerdo a una forma de realización de la invención, en donde R^6 no se escinde mediante un ácido, el compuesto de fórmula (I-A) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (IV) mediante escisión del grupo protector de amino del compuesto de fórmula (IV) por ejemplo por hidrogenación. Los ejemplos para esta reacción son la escisión de benciloxicarbonilo (Cbz), y opcionalmente de bencilo sustituido.

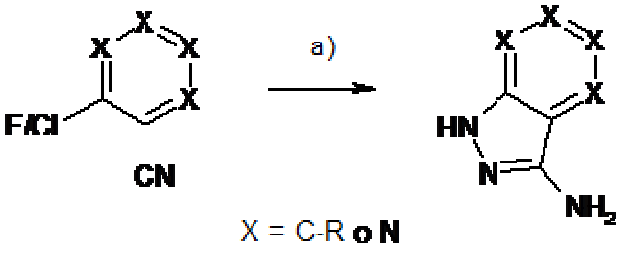
Los compuestos de las fórmulas (II-A), (III) y (II-B) están disponibles comercialmente, se conocen a partir de la literatura o se pueden preparar en forma análoga a los procesos que se conocen de la literatura o que se describe en los esquemas 3 o 7 siguientes. Los esquemas 8 y 9 se relacionan con procesos para obtener compuestos alquil o (hetero)arilo a partir de los respectivos compuestos halogenados.

Esquema 3: Síntesis del derivado de ácido de metilpiperidinilo de Meldrum



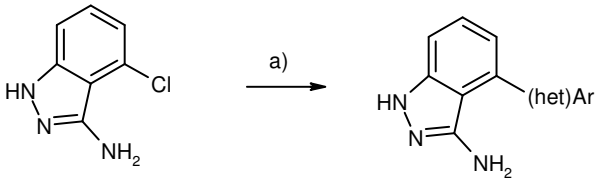
a) 2,4-lutidina, KMnO4, agua, 80 0C; b) cloruro de tionilo, metanol, reflujo; c) AcOH, óxido de platino(IV), 20 bar, RT; d) cloroformato de bencilo, diisopropiletilamina, diclorometano, RT, luego separación de los estereoisómeros por cromatografía en fase quiral; e) Pd/C, H2, etanol, RT; f) dicarbonato de di-tert-butilo, tetrahidrofurano, RT; g) hidróxido de litio, tetrahidrofurano/agua, RT; h) 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, DMAP, EDCI, diclorometano, RT.

Esquema 4: Síntesis de (aza)aminoindazoles sustituidos a través de SNAr de Fluoro-Ciano-Arenos con hidrazina



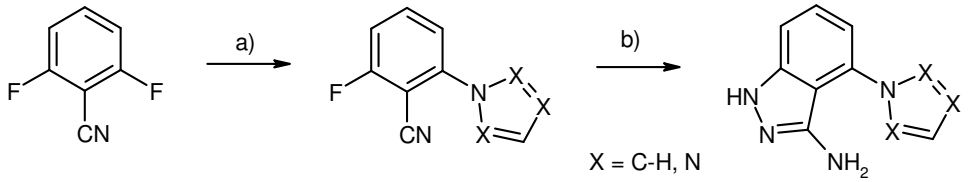
a) hidrato de hidrazina, etanol, 70 °C, 8 h.

Esquema 5: Síntesis de 4-(hetero)arilaminoindazoles a través de reacciones de Suzuki con 4-cloroaminoindazol



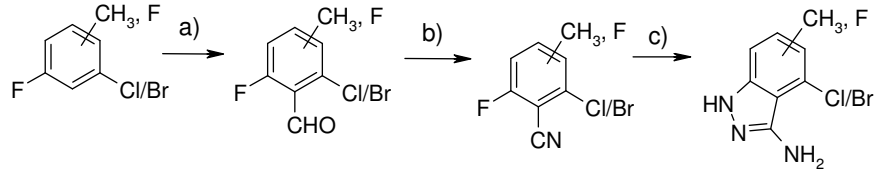
a) Ácido (hetero)aril borónico o éster de ácido borónico, (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanesulfonato (= precatalizador Xphos), etanol/agua/tolueno 1:1:1, solucion acuosa de K_3PO_4 1 M, 80 °C, 4 h.

Esquema 6: Síntesis de 4-di/triazolilamioindazoles



a) Diazol o triazol, dimetilsulfóxido, Cs_2CO_3, 50 °C, 11 h. b) hidrato de hidrazina, etanol, 70 °C, 7 h.

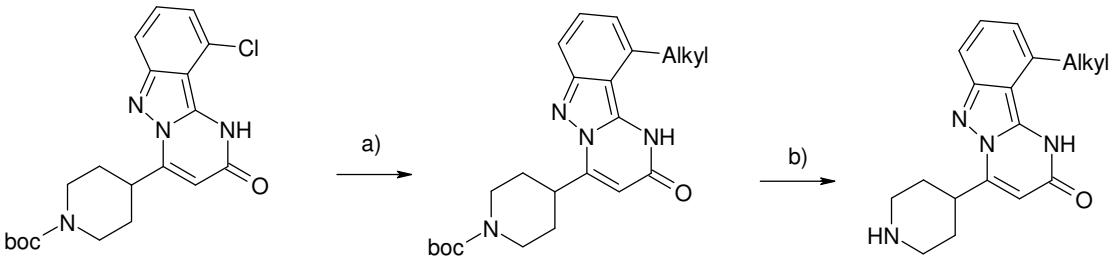
Esquema 7: Síntesis de análogos de metilo y flúor de 4-cloro y 4-bromoaminoindazoles



a) diisopropil amida de litio, tetrahidrofurano, dimetil formamida, −78°C, luego ácido acético, agua b)

lauril sulfato de sodio, (diacetoxiiodo)benceno, acetato de amonio, agua, 70 °C, 30 min c) hidrato de hidrazina, etanol, 70 °C, 7 h.

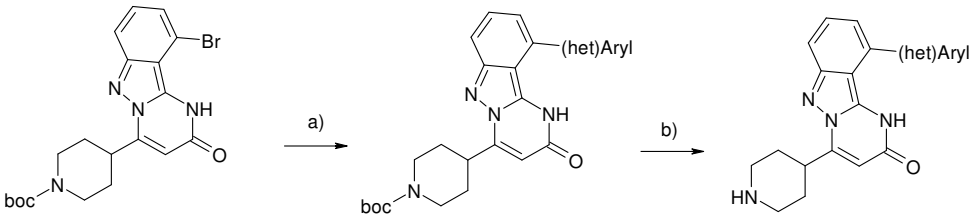
Esquema 8: Síntesis de 10-alquilindazolopirimidinonas mediante acoplamiento de Negishi del intermediario de cloro



a) Bromuro de alquilcinc, [(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-bis(*N*,*N*-dimetilamino)-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II) metanesulfonato (= precatalizador CPhos), 2-diciclohexilfosfino-2′,6′-bis(*N*,*N*-dimetilamino)bifenil (= CPhos), tetrahidrofurano, RT, 16 h.

b) 4N HCl en dioxano

Esquema 9: Síntesis de 10-(het)arilindazolopirimidinonas mediante acoplamiento de Suzuki del intermediario de bromo



a) Ácido (hetero)aril borónico o éster de ácido borónico, (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-

bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanesulfonato (= precatalizador Xphos), tetrahidrofurano, solucion acuosa de K_3PO_4 1 M, 40 °C, 3 h. b) 4N HCl en dioxano.

Explicación de las figuras:

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

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

Figura 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 fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención tienen propiedades farmacológicas útiles y se pueden emplear para la prevención y tratamiento de trastornos en humanos y animales. Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención abren una alternativa de tratamiento adicional y por lo tanto son un enriquecimiento para la ciencia farmacéutica.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención traen una inhibición de la lisis de los coágulos (fibrinólisis), conducen a un incremento de la estabilidad de los coágulos (firmeza

de los coágulos) y por lo tanto a una reducción del sangrado, re-sangrado y pérdida de sangre. Estos efectos se deben a la inhibición directa del plasminógeno, el precursor central de la plasmina, una potente serina proteasa implicada en la disolución de los coágulos sanguíneos de fibrina.

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

Dentro de la incumbencia de la presente invención, el término trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes comprende a enfermedad de von Willebrand, trastornos/disfunciones de plaquetas como trombocitopenia de Glantzmann y trombocitopenia, y deficiencia de vitamina K, deficiencia de PAI-1, hemofilia leve y moderada, incluyendo hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B (deficiencia de factor IX), y hemofilia C (deficiencia de factor XI), portadores sintomáticos de hemofilia y otros trastornos de sangrado hereditarios, trastornos autoinmunes que conducen a la formación de anticuerpos contra el factor de coagulación, cánceres de la sangre, enfermedades de la médula ósea, infecciones, falla renal, enfermedad hepática, medicaciones, medicaciones, incluyendo a heparina, heparina de bajo peso molecular, y derivados de cumarina, como warfarina, daños accidentales e intervenciones quirúrgicas que conducen a pérdida masiva de sangre y que resultan en una reducción crítica del nivel de factores de coagulación lo que puede conducir a otras complicaciones de sangrado no quirúrgico (por ejemplo sangrado coagulopático), síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS), que se caracteriza por defectos estructurales o funcionales del factor de von Willebrand (VWF) que son secundarios a trastornos autoinmunes,

linfoproliferativos o mieloproliferativos, malignos, cardiovasculares u otros trastornos.

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

Dentro de la incumbencia de la presente invención, el término trastornos hemostáticos subyacentes hereditarios o adquiridos se define como procesos patológicos que resultan en sangrado o coagulación anormal.

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

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se pueden usar en un amplio rango de condiciones hemorrágicas como sangrado

gastrointestinal superior, hemorragias causadas por antifibrinolíticos, e indicaciones de sangrado ginecológico incluyendo menorragia (sangrado menstrual intenso, HMB), sangrado placentario, hemorragia posparto y conización de cérvix.

Dentro de la incumbencia de la presente invención, la menorragia (sangrado menstrual intenso, HMB) se define como la pérdida de sangre menstrual de 60 ml o más por ciclo, por ejemplo entre 60 y 80 ml por ciclo, en particular más de 80 ml por ciclo. También dentro de la incumbencia de la presente invención y de acuerdo a las guías del National Institute for Clinical Excellence (NICE), la menorragia se define para los propósitos clínicos como una pérdida de sangre menstrual masiva que interfiere con la calidad de vida física, emocional, social y material de la mujer, y que puede ocurrir sola o en combinación con otros síntomas.

En particular, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se pueden usar en menorragia (sangrado menstrual intenso, HMB) causada por trastornos de sangrado subyacentes, por ejemplo trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, tales como enfermedad de von Willebrand, trastornos/disfunciones de plaquetas como trombocitopenia de Glantzmann y trombocitopenia, y deficiencia de vitamina K, deficiencia de PAI-1,

hemofilia leve y moderada, incluyendo hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B (deficiencia de factor IX), y hemofilia C (deficiencia de factor XI), portadores sintomáticos de hemofilia y otros trastornos de sangrado hereditarios, tales como, trastornos autoinmunes, cánceres de la sangre, enfermedades de la médula ósea, infecciones, falla renal, enfermedad hepática, medicaciones, incluyendo heparina, heparina de bajo peso molecular, y derivados de cumarina, como warfarina, daños accidentales e intervenciones quirúrgicas que conducen a pérdida masiva de sangre y que resultan en una reducción crítica del nivel de factores de coagulación, y síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS).

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención también se pueden usar para reducir pérdida de sangre y resangrado pero y postoperatoria durante y después de diferentes intervenciones quirúrgicas, incluyendo cirugía cardiovascular, incluyendo cirugía de bypass arterial coronario, cirugía espinal, trauma cirugía, trasplante, incluyendo trasplante hepático ortotópico, e histerectomía, así como también requerimientos de transfusión en pacientes con o sin trastornos de sangrado subyacentes. Más aún, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente

invención se pueden usar para la prevención de recurrencia de sangrado en pacientes después de cirugía menor electiva como cirugía prostática incluyendo prostatectomía y cirugía prostática transuretral, cirugía ginecológica, cirugía urinaria, otolaringológica (ENT) cirugía incluyendo tonsilectomía, y adenoidectomía, cirugía oral, y cirugía dental, en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

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

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención también se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trauma y/o hipema traumático, infarto hemorrágico, leucemia promielocítica aguda, y para bloquear la proteólisis inducida por plasmina que puede ser de relevancia biológica durante aterotrombosis y estados inflamatorios, cáncer y otras enfermedades en pacientes

con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención también se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos en pacientes incluyendo enfermedad de von Willebrand, trastornos/disfunciones de plaquetas como trombocitopenia de Glantzmann y trombocitopenia, y deficiencia de vitamina K, deficiencia de PAI-1, hemofilia leve y moderada, incluyendo hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B (deficiencia de factor IX), y hemofilia C (deficiencia de factor XI), portadores sintomáticos de hemofilia y otros trastornos de sangrado hereditarios, tales como, trastornos autoinmunes, cánceres de la sangre, enfermedades de la médula ósea, infecciones, falla renal, enfermedad hepática, medicaciones, medicaciones, incluyendo heparina, heparina de bajo peso molecular, y derivados de cumarina, como warfarina, daños accidentales e intervenciones quirúrgicas que conducen a pérdida masiva de sangre y que resultan en una reducción crítica del nivel de factores de coagulación, y síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, ya sea solos como monoterapia, o bien en

combinación con otras terapias para tratar un trastorno de sangrado. Por ejemplo, se cree que la coadministración de uno o más compuestos de la invención con un factor de coagulación obtenido de plasma o recombinante tal como el factor VIIa, el factor VIII, el factor IX o desmopresina, es útil para tratar la hemofilia.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención también se pueden usar para tratar sinovitis, en donde la sinovitis puede estar asociada con daño de cartílago y está asociada con hemartrosis en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

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

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

La presente invención además se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención para el tratamiento y/o

profilaxis de enfermedades, en particular las enfermedades que se mencionaron previamente.

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

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

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

Una forma de realización de la presente invención es también un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención para usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste

en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, incluyendo otolaringológica, cardiovascular, y cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis.

Una forma de realización de la presente invención es también un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención para usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, incluyendo otolaringológica, cardiovascular, y cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis.

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

Una forma de realización de la presente invención es también un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente

invención en combinación con un compuesto activo adicional que se elige del grupo que consiste en Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ε-aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCP), sistema intrauterino con progestina, agonistas de receptor de glucocorticoide, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

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

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

Una forma de realización de la presente invención es también un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención como se definió previamente para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Una forma de realización de la presente invención es también un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención como se definió previamente para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico,

trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Una forma de realización de la presente invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en humanos y animales usando una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención como se definió previamente.

Una forma de realización de la presente invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en humanos y animales usando una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención como se definió previamente.

Una forma de realización de la presente invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en humanos y animales usando una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención como se definió previamente, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

Una forma de realización de la presente invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en humanos y animales usando una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención o un

medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención como se definió previamente, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

La eficacia de los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) de acuerdo a la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, y de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de

cartílago luego de hemartrosis, se puede demostrar por ejemplo mediante una reducción de la pérdida sanguínea (cuantitativa y valores de laboratorio), mediante una duración acortada de sangrado, mediante una firmeza de los coágulos aumentada, mediante una menor incidencia de sangrado recurrente, mediante una calidad de vida mejorada, que en el caso de una menorragia se puede determinar mediante del Cuestionario de Impacto por Menorragia, el número de visitas al médico, y/o mediante una mejor aceptación debido a una menor frecuencia de dosificación en comparación con por ejemplo los análogos de lisina, incluyendo ácido tranexámico y ácido ε-aminocaproico.

El compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) no necesita, pero opcionalmente se puede administrar con uno o más agentes actualmente usados para prevenir o tratar el trastorno en cuestión. La cantidad eficaz de dichos otros agentes depende de la cantidad del compuesto de la invención presente, el tipo de trastorno o tratamiento. Estos en general se usan en las mismas dosificaciones y con las rutas de administración como se usaron anteriormente en la presente, o entre aproximadamente 1 a 99% de las dosificaciones empleadas previamente en la presente. La presente invención además se relaciona con medicamentos que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B)

de acuerdo a la presente invención y una o más sustancias activas adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades que se mencionaron previamente. Como sustancias activas adecuadas para combinación, se puede mencionar, por ejemplo y preferiblemente a:

Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ε-aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCP), sistema intrauterino con progestinas, agonistas de receptor de glucocorticoide, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran en una combinación con el factor de coagulación comúnmente conocido como Factor VIII, cualquier derivado, fragmento, muteína o conjugado del mismo.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran en una combinación con el factor de coagulación comúnmente conocido como

Factor IX, cualquier derivado, fragmento, muteína o conjugado del mismo.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran en una combinación con el factor de coagulación comúnmente conocido como Factor VIIa, cualquier derivado, fragmento, muteína o conjugado del mismo.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran en una combinación con concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC).

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

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

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la

presente invención se administran en una combinación con danazol.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran en combinación con píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCP) tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, combinaciones de un estrógeno, por ejemplo el estrógeno sintético etinilestradiol o los estrógenos naturales estradiol y derivados de estradiol, preferiblemente éster de estradiol, tales como estradiolvalerato y estradiolhidrato, y un gestágeno por ejemplo progesterona, trimegestona, medroxiprogesterona acetato, megestrol acetato, ciproterona acetato, clormadinona acetato, nestorona, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, etonogestrel (3-cetodesogestrel), nomegestrol acetato (NOMAC), noretisterona acetato (NETA), drospirenona, gestodeno, dienogest, noretindrona acetato, danazol, norgestrel, y tanaproget.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran en combinación con dispositivos intrauterinos, incluyendo dispositivos intrauterinos impregnados con progestina, por ejemplo el sistema intrauterino con levonorgestrel LNG-IUS.

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

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), tales como, a modo de ejemplo, y preferiblemente ácido acetilsalicílico, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, y naproxeno.

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

Una forma de realización de la invención es también un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definió previamente en combinación con un compuesto activo adicional que se elige del grupo que consiste en Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ε-aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, tratamientos hormonales, incluyendo píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCP), sistema intrauterino con progestina, agonistas de receptor de glucocorticoide, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

Una forma de realización de la invención es también un medicamento como se definió previamente para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, trauma, cirugía, infarto, menorragia, incluyendo sangrado menstrual intenso en mujeres con trastornos de sangrado subyacentes, hemorragia posparto, enfermedades hepáticas, y angioedema hereditario.

Una forma de realización de la invención es también un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos, trauma, cirugía, infarto, menorragia, incluyendo

sangrado menstrual intenso en mujeres con trastornos de sangrado subyacentes, hemorragia posparto, enfermedades hepáticas, y angioedema hereditario en humanos y animales usando una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se definió previamente o un medicamento como se definió previamente.

La presente invención además se relaciona con medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención, usualmente junto con uno o más auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y con el uso de los mismos para los propósitos que se mencionaron previamente.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención pueden ser eficaces después de una administración sistémica y/o local. Para este propósito, los mismos se pueden aplicar de una forma adecuada, por ejemplo por administración oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dermal, transdérmica, conjuntival, u ótica o como implante o *stent*.

Para estas rutas de aplicación, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación adecuadas.

Las formas de dosificación que funcionan de acuerdo al arte previo, para una liberación rápida y/o modificada de los compuestos de acuerdo a la presente invención, que contienen los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo como comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos con disolución retrasada o recubrimientos insolubles, que controlan la liberación del compuesto formula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención), comprimidos o películas/obleas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), píldoras recubiertas con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones, son adecuados para administración oral.

La administración parenteral puede tener lugar evitando el paso de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo la absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las preparaciones para inyección y perfusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles son

adecuados, entre otras, como formas de dosificación para aplicación parenteral. La administración intravenosa puede tener lugar por ejemplo mediante administración en bolo o mediante infusión continua.

Las formas farmacéuticas para inhalación (incluyendo inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o aspersiones nasales, comprimidos, películas/obleas o cápsulas para aplicación lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oído u ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos, implantes o *stents* por ejemplo, son adecuados para otras rutas de administración.

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

En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente

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

En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran en forma buche y tragado o una pastilla para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado oral agudo y recurrente en pacientes, en particular en pacientes con trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes. Una ruta de administración por tragado rápido se define como la administración de una sustancia líquida a la mucosa oral mediante un buche con el fármaco dentro de la boca durante una cierta

cantidad de tiempo y luego tragando. La acción del fármaco es tanto tópica como sistémica.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención también se pueden usar para inhibir *in vitro* o *ex vivo* la fibrinólisis, por ejemplo para ensayos *in vitro*/*ex vivo*, para inhibir la fibrinólisis en productos derivados de sangre y plasma, para pretratar catéteres y otros dispositivos y equipamientos médicos, para recubrimientos superficiales o en muestras biológicas.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se pueden transformar a las formas de dosificación que se mencionaron previamente. Esto puede tener lugar de una manera conocida *per se* por mezclado con auxiliares inerte, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. estos auxiliares incluyen *inter alia* transportadores (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecil sulfato de sodio, polioxisorbitan oleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo

pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

Una forma de realización de la invención son composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención, preferiblemente junto con por lo menos un auxiliar inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado, y el uso de estas composiciones farmacéuticas para los propósitos que se citaron previamente.

Para la prevención o tratamiento de una enfermedad, la dosificación apropiada de un compuesto de la invención (cuando se lo usa solo o en una combinación con otros agentes) dependerá del tipo de enfermedad a tratar, del tipo de compuesto, de la severidad y curso de la enfermedad, de si el compuesto se administra para propósitos preventivos o terapéuticos, de las terapias previas, de la historia clínica del paciente y de la respuesta al compuesto, y de la decisión del médico a cargo. El compuesto se administra adecuadamente al paciente en una vez, o en una serie de tratamientos. Dependiendo del tipo de de la severidad de la enfermedad, entre aproximadamente 0,1 µg/kg y 100 mg/kg del compuesto es una dosificación candidata inicial para la administración al paciente, ya sea por ejemplo, mediante una o más administraciones separadas, o mediante infusión continua. Una

dosificación diaria típica podría estar en el rango entre aproximadamente 0,1 µg/kg y 100 mg/kg o más, dependiendo de los factores que se mencionaron previamente. Para las administraciones repetidas a lo largo de varios días o más, dependiendo de la condición, el tratamiento se sostiene el tratamiento hasta que ocurre la supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Se puede administrar una dosis de carga inicial mayor, seguida por una o más dosis menores. Sin embargo, pueden ser útiles otros regímenes de dosificación. El progreso de esta terapia se monitorea fácilmente mediante técnicas y ensayos convencionales.

En general, se ha probado como ventajoso, en el caso de una administración parenteral, administrar cantidades de entre aproximadamente 2 y 300 mg/kg de peso corporal cada 24 horas para conseguir resultados eficaces. Para la aplicación oral, la dosificación es entre aproximadamente 2 y 600 mg/kg de peso corporal cada 24 horas.

De acuerdo a una forma de realización adicional, se ha probado como ventajoso, en el caso de la administración oral o parenteral, administrar cantidades en un rango de entre 0,1 y 300 o entre 0,5 y 50 o entre 1 y 50 o entre 2 y 10 mg/kg de peso corporal cada 24 horas para conseguir resultados eficaces.

Sin embargo, puede ser opcionalmente necesario desviarse de las cantidades que se mencionaron, dependiendo del peso corporal, ruta de administración, respuesta individual a la sustancia activa, tipo de preparación y punto de tiempo o intervalo cuando tiene lugar la aplicación. Por consiguiente, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima que se mencionó previamente, mientras que en otros casos se debe exceder el límite superior mencionado. Cuando se aplican cantidades mayores, puede ser aconsejable distribuir estas en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

De acuerdo a una forma de realización adicional, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente 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 a una forma de realización adicional, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran por vía oral una vez, 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 a una forma de realización adicional, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran por vía oral una vez, dos veces o tres veces por día en 3 o 4 o 5 o 6 o 7 días por mes. De acuerdo a una forma de realización adicional, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se administran por vía oral una vez, 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 no está limitada por los ejemplos.

Los porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se especifique algo distinto; las partes son partes en peso. Las proporciones de solventes, proporciones de

dilución y concentraciones para las soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

[α]	valor de rotación específica
AcOH	ácido acético
Boc	*tert*- butoxicarbonilo
br.	señal ancha (patrón de acoplamiento de RMN)
CDI	*N*,*N*'-carbonildiimidazol
Conc.	concentrado
CPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)-1,1'-bifenilo
δ	desplazamiento en NMR en ppm
d	doblete (patrón de acoplamiento de RMN)
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropil etil amina
DMAP	4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	clorhidrato de *N*-etil-*N*'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	ionización por electroaspersión (MS)
GC-MS	cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa
HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-

	[Bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC-MS	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa
m	multiplete (patrón de acoplamiento de RMN)
MS	espectrometría de masa
MTBE	*tert*-butil metil éter
RMN	resonancia magnética nuclear
q	cuadruplete (patrón de acoplamiento de RMN)
R_t	tiempo de retención
RT	temperatura ambiente
s	singlete (patrón de acoplamiento de RMN)
t	triplete (patrón de acoplamiento de RMN)
TFA	ácido trifluoroacético
UV	ultravioleta
WL	longitud de onda
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

HPLC preparativa

Método 1A

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

Método 2A

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

Métodos de LC-MS:

Método 1B

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

Método 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 de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% de A → 0,2min 98% de A → 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A ; Horno: 40°C; Flujo: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm

Método 3B

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; Columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 x 1 mm; Eluyente A: 1 l Agua + 0,5 ml 50% de ácido fórmico, Eluyente B: 1 l de Acetonitrilo + 0,5 ml 50%

de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 97% de A → 0,5 min 97% de A → 3,2 min 5% de A → 4,0 min 5% de A Horno: 50°C; Flujo: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 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 de carbonato de amonio, Eluyente B: 1 L de acetonitrilo; Gradiente: 0,0 min 98% de A → 0,2min 98% de A → 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A ; Horno: 40°C; Flujo: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm

Método 5B

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

Método 6B

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95% de A → 6,0 min 5% de A

→ 7,5 min 5% de A horno: 50°C; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

Método 7B

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 de carbonato de amonio, Eluyente B: 1 L de acetonitrilo; Gradiente: 0,0 min 98% de A → 0,2min 98% de A → 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A ; Horno: 40°C; Flujo: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 8B

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 de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, Eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml 99% de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,3 min 90% de A → 1,7 min 5% A → 3,0 min 5% de A Horno: 50°C; Flujo: 1,20 ml/min; Detección UV: 205 – 305 nm.

Separación preparativa de diasteroisómeros:

Método 1C

Fase: Chiracel OD-H, 5 µm 25 mm x 50 mm, eluyente: CO_2/metanol 81:19; presión: 135 bar, temperatura de eluyente: 38 °C; temperatura de zyklon: 40 °C, presión de zyklon: 24 bar, flujo:200 g/min; Detección UV: 210 nm.

Método 2C

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

Método 3C

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

Método 4C

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

Método 5C

Fase: Daicel Chiralpak AS-H 5 µm 25 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano/ etanol 70:30; temperatura: 25 ºC; flujo: 20 ml/min; Detección UV: 220 nm.

Separación preparativa de enantiómeros:

Método 1D

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

Separación analítica de diasteroisómeros:

Método 1E

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

Método 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

Método 3E

Fase: 250 mm x 4,6 mm Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm, eluyente: iso-hexano/etanol/TFA/H_2O 60%/40%/0,2%/1%, temperatura: 40 °C, flujo:1,0 ml/min; Detección UV: 220 nm

Método 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

Método 5E

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:

Método 1F

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

Métodos de GC-MS:

Método 1G

Instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; Columna: Restek RTX-35MS, 15

m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante de Helio: 1,20 ml/min; Horno: 60°C; Entrada: 220°C; Gradiente: 60°C, 30°C/min → 300°C (mantenido durante 3,33 min).

Método 2G

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

Otros puntos de importancia

Instrumento de microondas: Biotage Initiator

Materiales iniciales e intermediarios:

Procedimientos generales:

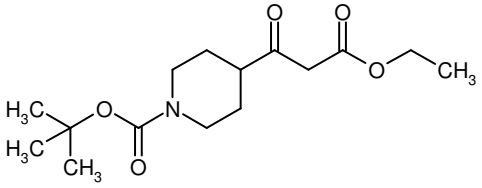
Procedimiento general 1A: condensación de (aza)aminoindazoles bajo condiciones estándares.

Se agitó una mezcla de 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 eq) y el correspondiente (aza)aminoindazol (1eq.) en acetonitrilo a 60 ˚C hasta que la HPLC y/o la LC-MS indicaron un consumo completo del material inicial. Después de evaporar el solvente bajo vacío, se disolvió el producto crudo en 1-metoxi-2-propanol y luego se agregó fosfato de potasio (2 eq) en la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 110 ˚C hasta un consumo completo del intermediario. La

purificación se describe individualmente para cada ejemplo.

Ejemplo 1A

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



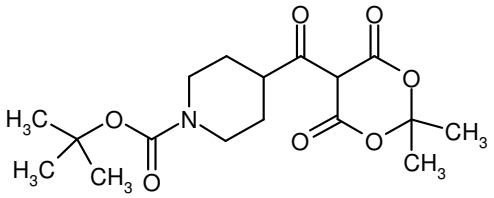
A una solución de ácido boc-isonipecótico (150 g, 654 mmol) en tetrahidrofurano (2100 mL) se agregó di-1*H*-imidazol-1-ilmetanona (159 g, 981 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (40,0 g, 327 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15h (precaución: evolución moderada de gas). En un segundo recipiente, se calentó 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) a 50°C durante 15 h. La suspensión caliente resultante se agregó lentamente al primer recipiente con agitación vigorosa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El tetrahidrofurano se evaporó al vacío, se agregó agua (1500 mL) y acetato de etilo (1500 mL). La mezcla se enfrió a 10 °C y se agregó HCl acuoso 3N hasta alcanzarse 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 $NaHCO_3$ acuoso 10% (750 mL) y NaCl acuoso 10% (750 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (182 g, 505 mmol) con una pureza de 83%.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



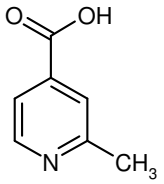
A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (10 g, 43,6 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (6,9 g, 47,98 mmol) en 100 mL de diclorometano se agregó 4-dimetilaminopiridina (8,0 g, 65,42 mmol). Luego de enfriar la mezcla a 0 °C se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,7 g, 61,1 mmol) en porciones y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se trató con 50 ml de agua y luego las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con HCl 1M, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo vacío

para dar el compuesto del título (14 g, 86% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,10 min, MS (ESIPos): m/z = 354 $[M-H]^-$

Ejemplo 3A

ácido 2-metilisonicotínico

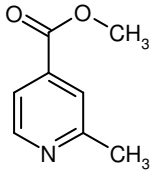


A una solución de 2,4-lutidina (280 g, 2,61 mol) en agua (3,0 l) a 80 °C se agregó permanganato de potasio (826 g, 5,23 mol) en porciones pequeñas durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de gel de sílice y luego el material filtrado se evaporó bajo vacío hasta haberse alcanzado un volumen de aproximadamente 20 ml. Luego la solución se trató con HCl 37% (450 ml) hasta alcanzarse pH 3–4. La solución se mantuvo 1 h a 0 °C y luego el sólido resultante se filtró, se lavó con agua a 0 °C y finalmente se secó bajo vacío durante la noche sobre pentóxido de fósforo para dar el producto del título (130 g, 36% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 3B): Rt = 0,20 min, MS (ESIPos): m/z = 138 $[M+H]^+$

Ejemplo 4A

2-metilisonicotinato de metilo

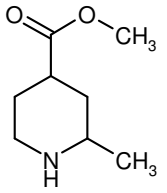


A metanol (1,54 l) a −10 °C se agregó lentamente cloruro de tionilo (401 g, 3,37 mol) y la solución se agitó 10 minutos a 0 °C. Luego se agregó ácido 2-metilisonicotínico (154 g, 1,20 mol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo temperatura durante la noche. La mezcla se evaporó bajo vacío, luego se diluyó en acetato de etilo y finalmente se trató con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio 10% hasta alcanzarse pH 7. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se secó bajo vacío. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (113,0 g, 48% del rendimiento teórico, 72% de pureza).

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

Ejemplo 5A

2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo

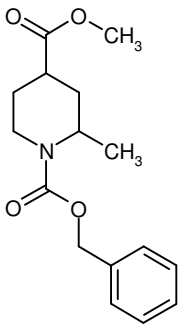


A ácido acético (700 ml) se agregó 2-metilisonicotinato de metilo (79 g, 523 mmol) y óxido de platino (IV) (7,83 g, 34,5 mmol). La mezcla se hidrogenó en un autoclave a temperatura ambiente y 20 bar durante dos días. Después de este tiempo se agregó óxido de platino (IV) (5,00 g, 22,2 mmol) nuevamente y la mezcla se hidrogenó durante dos días más a temperatura ambiente y 20 bar. Luego de la filtración del catalizador el material filtrado se evaporó bajo vacío para obtener el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

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

Ejemplo 6A

(-)-*cis*-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo y (+)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de *cis*-1-bencilo 4-metilo



A una solución de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (138 g , 394 mmol) en diclorometano (620 ml) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (331 g, 2,56 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se agregó cloroformato de bencilo (80,6 g, 473 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó 30 min a temperatura ambiente y luego se agregó agua a la mezcla. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo 8/2 y finalmente los estereoisómeros se separaron mediante cromatografía en fase quiral (Método 1D) para dar los compuestos del título en forma enantioméricamente pura.

(-)-*cis*-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo:

Rendimiento: (26,7 g, 23% del rendimiento teórico)

HPLC (Método 1F): Rt = 14,48 min

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

(+)-*cis*-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo:

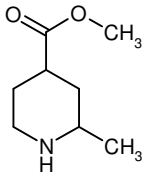
Rendimiento: (23,3 g, 20% del rendimiento teórico)

HPLC (Método 1F): Rt = 11,21 min

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

Ejemplo 7A

Cis- 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



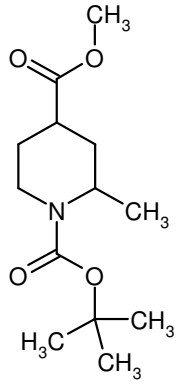
Una solución de (-)-*cis*- 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo (25,00 g, 85,8 mmol) en etanol (250 ml) se trató con paladio sobre carbón 10% (1,83 g, 1,72 mmol) bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal y temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite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

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

Ejemplo 8A

Cis- 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-

butilo 4-metilo

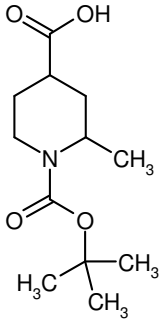


A una solución de *cis*-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el ejemplo 7A (12,95 g, 82,34 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) bajo atmósfera de argón se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (21,58 g, 98,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó bajo vacío y el producto crudo 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 carbonato ácido de sodio y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (27,16 g, 96% del rendimiento teórico), 75% de pureza según RMN). El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS (ESIPos): m/z = 258 $[M+H]^+$

Ejemplo 9A

ácido *cis*-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

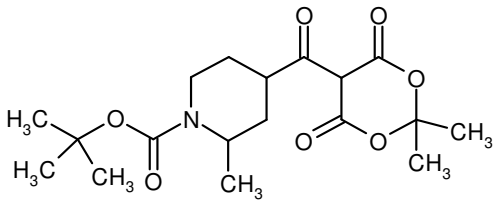


A una solución de *cis*- 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 4-metilo (obtenido en el ejemplo 8A) (27,16 g, 79,16 mmol, 75% de pureza) en una mezcla de tetrahidrofurano (250 ml) y agua (125 ml) se agregó hidróxido de litio (10,1 g, 422 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó bajo 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 alcanzarse pH 4 y luego se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del título (18,4 g, 95% del rendimiento teórico).

^{1}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

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



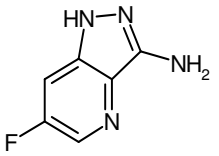
A una solución de ácido *cis*-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico obtenido en el ejemplo 9A (17,3 g, 71,0 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (11,3 g, 78,0 mmol) en diclorometano (190 ml) se agregó 4-dimetilaminopiridina (13,1 g, 107 mmol). Luego de enfriar la mezcla a 0 °C, se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (19,13 g, 100,0 mmol) en porciones y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se trató con agua y luego las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1M, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del título (20,8 g, 79% del rendimiento teórico).

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

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

Ejemplo 11A

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



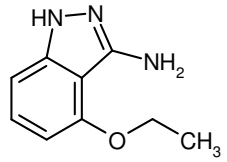
A una solución de 3,5-difluoro-2-piridincarbonitrilo (2,00 g 14,3 mmol, 1 eq) en etanol (36 mL) se agregó hidrato de hidrazina (1,04 mL, 21,4 mmol, 1,5eq) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 15 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se evaporó. El 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 dar el compuesto del título 6-fluoro-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina (0,56 g, 80% de pureza, 80% del rendimiento teórico).

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

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,75 (s ancho, 1H), 8,26 (dt, 1H), 7,58 (dd, 1H), 5,47 (s ancho, 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 agregó hidrato de hidrazina (0,884 mL, 18,1 mmol, 1,5eq) a

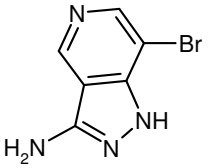
temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 30 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (20 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con MTBE (10 mL), se filtró y el residuo se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título 4-etoxi-1*H*-indazol-3-amina (1,01 g, 47% del rendimiento teórico).

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

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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

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



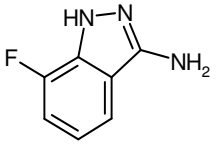
Una solución de 3,5-dibromopiridin-4-carbonitrilo (2,10 g, 8,02 mmol) e hidrato de hidrazina (0,90 g, 17,6 mmol) en etanol (18 mL) se calentó en un microondas a 125 °C durante 1 h. El precipitado se recogió y se lavó con una mezcla de éter de petróleo y

etanol para obtener el compuesto del título (1,27 g, 72% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 0,37 min, MS (ESIPos): m/z = 213 $[M+H]^+$

Ejemplo 14A

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

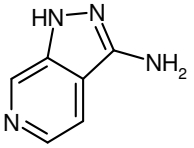


Se disolvió 2,3-difluorobenzonitrilo (1,00 g, 7,19 mmol) en etanol (10 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,54 g, 10,7 mmol). Luego de agitar a 70 °C durante 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,98 g, 91% del rendimiento teórico)

LC–MS (Método 2B): Rt = 1,45 min, MS (ESIPos): m/z = 152 $[M+H]^+$

Ejemplo 15A

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

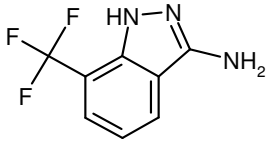


Se disolvió 3-fluoro-isonicotinonitrilo (0,50 g, 4,10 mmol) en etanol (8 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,31 g, 6,1 mmol). Luego de agitar a 70 °C durante 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,66 g, 100% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 16A

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

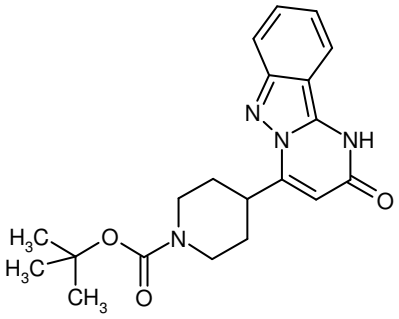


Se disolvió 2-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (1,00 g, 5,29 mmol) en etanol (11 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,40 g, 7,9 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (1,07 g, 100% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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

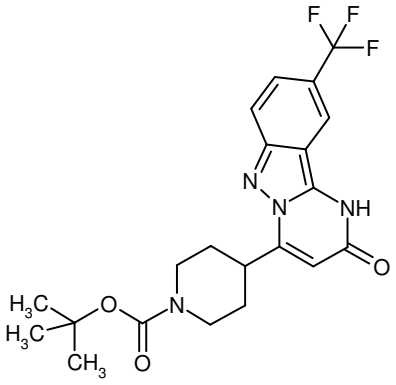


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 5,01 mmol, 1 eq), 1*H*-indazol-3-amina (1,00 g, 7,52 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (2,13 g, 10,0 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (15 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se neutralizó (pH 6-7) por adición de HCl 1N, 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 secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo (5 mL). El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (8 mL) y se secó durante 2 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (239 mg, 13% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



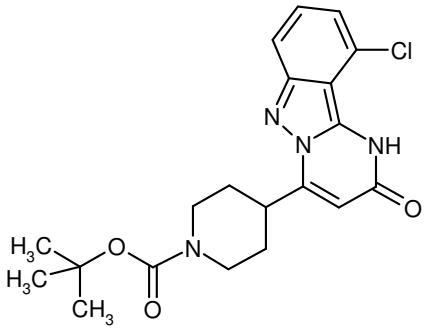
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 81% de pureza, 1,22 mmol, 1 eq), 5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (245 mg, 1,22 mmol, 1,0 eq) y fosfato de potasio (517 mg, 2,43 mmol, 2 eq) en dioxano (4,3 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 1 h. Se agregó 1eq adicional 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 agregó 1eq 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 solvente 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 sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (47 mg, 9% del rendimiento teórico) como un sólido.

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,17 min, MS (ESIPos): m/z = 437 $[M+H]^+$

Ejemplo 19A

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



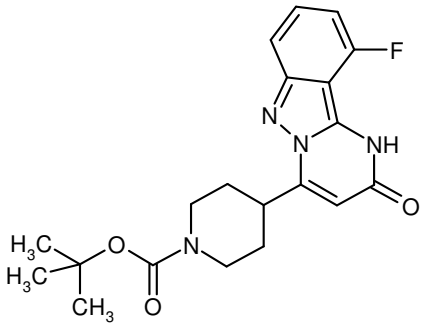
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,11 g, 30,4 mmol, 1,5 eq), 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (3,4 g, 20,3 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (8,61 g, 40,6 mmol, 2 eq) en

1-metoxi-2-propanol (70 mL) y se dividió en siete viales para microondas de 20 mL. Los viales se taparon y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Se agregó 1,5 eq adicional de 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 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. Luego de enfriar a temperatura ambiente, las suspensiones combinadas se evaporaron al vacío, se diluyó con agua (150 mL), se neutralizó (pH 6) por adición de HCl 1N, 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 evaporó 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 dar el compuesto del título (2,63 g, 96% de pureza, 31% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,12 min, MS (ESIPos): m/z = 403 $[M+H]^+$

Ejemplo 20A

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



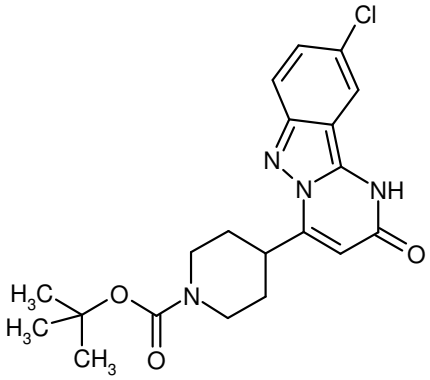
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,66 g, 2,2 mmol, 1 eq), 4-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 3,31 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (0,936 g, 4,41 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (9 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (15 mL), se neutralizó (pH 5-6) por adición de HCl 1N, 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 suspendió nuevamente en acetonitrilo (30 mL). El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (62 mg, 7% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 21A

4-(9-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-

b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



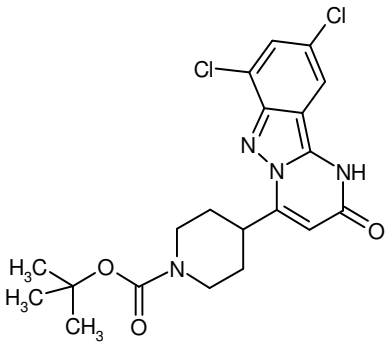
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 81% de pureza, 1,22 mmol, 1 eq), 5-cloro-1*H*-indazol-3-amina (204 mg, 1,22 mmol, 1,0 eq) y fosfato de potasio (517 mg, 2,43 mmol, 2 eq) en dioxano (4,3 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 1 h. Se agregó 1eq adicional 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 solvente 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 sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 sobre sulfato de sodio, se

filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (30 mg, 6% del rendimiento teórico) como un sólido.

LC–MS (Método 2B): Rt = 1,97 min, MS (ESIPos): m/z = 403 $[M+H]^+$

Ejemplo 22A

4–(8,10–dicloro–4–oxo–1,4–dihidropirimido[1,2–b]indazol–2–il)piperidin–1–carboxilato de *tert*–butilo



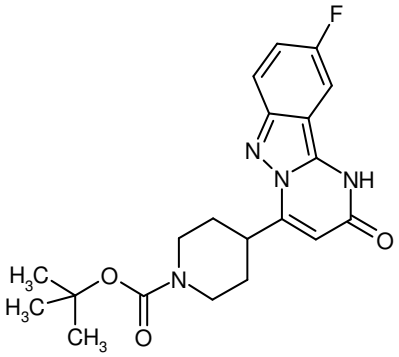
Se disolvió 4–(4–oxo–1,4–dihidropirimido[1,2–b]indazol–2–il)piperidin–1–carboxilato de *tert*–butilo (50 mg, 0,136 mmol) y *N*–clorosuccinimida (27 mg, 0,204 mmol) en DMF (1,5 mL) en un vial para microondas de 5 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (17,3

mg, 29% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 23A

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



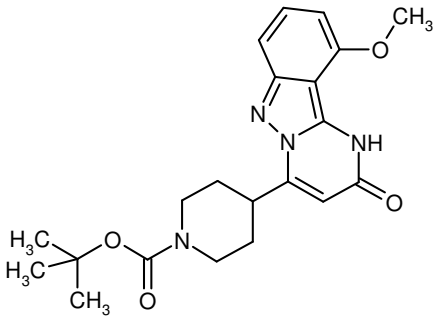
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (264 mg, 0,882 mmol, 1 eq), 5-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (200 mg, 1,32 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (374 mg, 1,76 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (2,6 mL) en un vial para microondas. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó (pH 5-6) por adición de HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo (2x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. El 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 dar el

compuesto del título (61,3 mg, 18% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 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



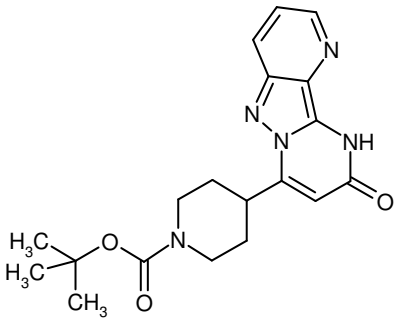
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-metoxi-1*H*-indazol-3-amina (363 mg, 2,23 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 10,2 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó (pH 5-6) por adición de HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las

fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (128 mg, 14% del rendimiento teórico) como un sólido color amarillo claro.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



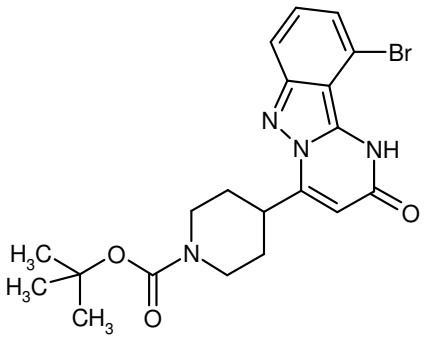
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (49 mg, 0,497 mmol, 1 eq), 1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina (100 mg, 0,745 mmol, 1,5 eq) y fosfato de potasio (210 mg, 0,993 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (1,5 mL) en un vial para microondas. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con

agua (20 mL), se neutralizó (pH 5-6) por adición de HCl 1N, 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 h a 50°C. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (15 mg, 8% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 26A

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



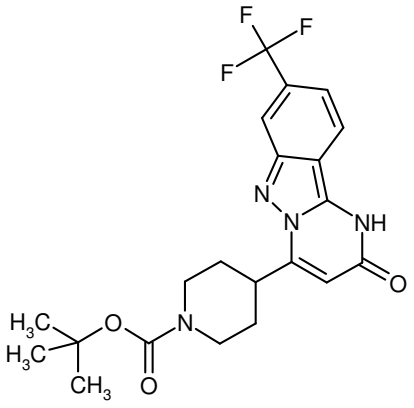
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5

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) en 1-metoxi-2-propanol (11,8 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó (pH 6) por adición de HCl 1N. 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 dar el compuesto del título (222 mg, 22% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 27A

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

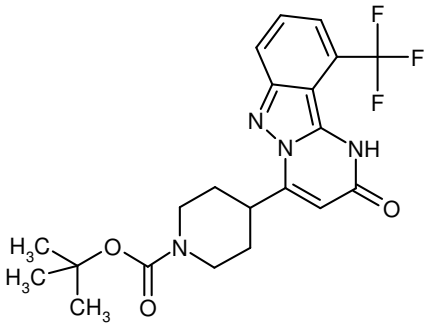


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (448 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11,8 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se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

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

Ejemplo 28A

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

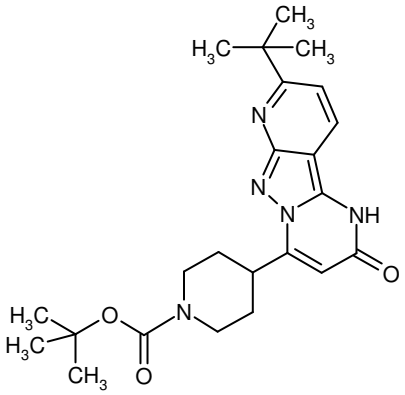


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (448 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11,8 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó (pH 5) por adición de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo marrón se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (116 mg, 12% del rendimiento teórico) como un sólido incoloro.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



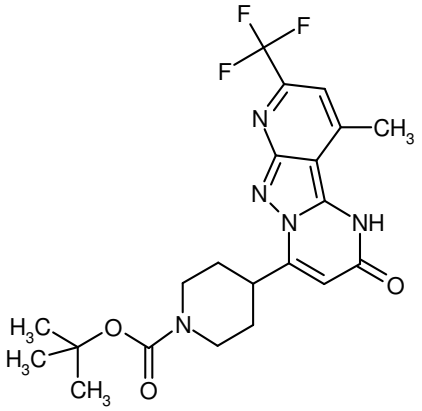
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-*tert*-butil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (448 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11,8 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó (pH 6) por adición de HCl 1N 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 secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo marrón se purificó mediante HPLC

preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (56,6 mg, 90% de pureza, 5% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 30A

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



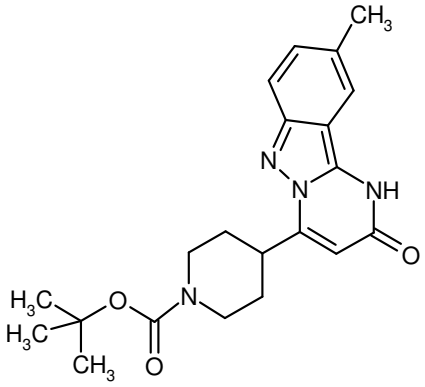
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (448 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11,8 mL) en un vial para microondas de 20 mL.

El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó (pH 5-6) por adición de HCl 1N. El precipitado se filtró y se lavó con agua (10 mL). Los materiales filtrados combinados se extrajeron con acetato de etilo (2x 30 mL), se ajustó a pH 8-9 por adición de NaOH 1N, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo amarillo se trituró con MTBE (5 mL) bajo irradiación de ultrasonido, se filtró y se lavó con MTBE (4 mL) y acetato de etilo (1 mL). El material filtrado se evaporó al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (123 mg, 12% del rendimiento teórico) como un sólido blanco opaco.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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

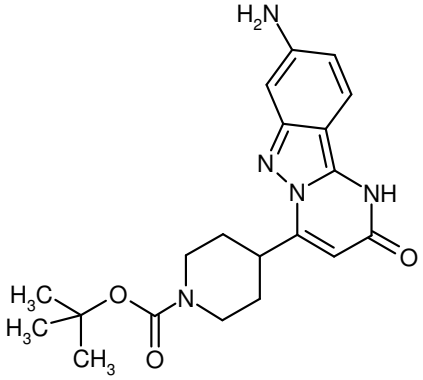


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 5-metil-1*H*-indazol-3-ilamina (328 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo amarillo se trituró 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 dar el compuesto del título (148 mg, 95% de pureza, 17% del rendimiento teórico) como un sólido amarillo.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



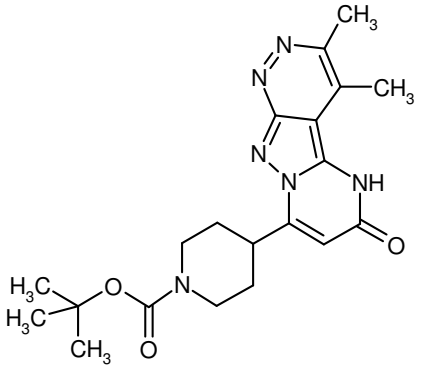
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-amino-1*H*-indazol-3-ilamina (330 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la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

sólido amarillo.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



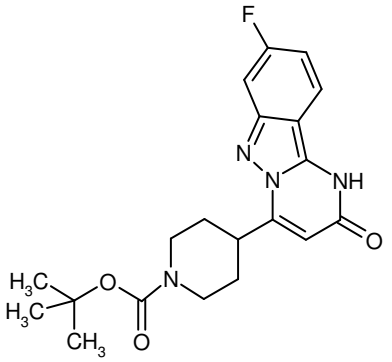
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 0,334 mmol, 1,5 eq), 4,5-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-C]piridazin-3-amina (363 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de 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

material filtrado se evaporó al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se evaporaron al vacío para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar el compuesto del título (62,3 mg, 7% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 34A

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



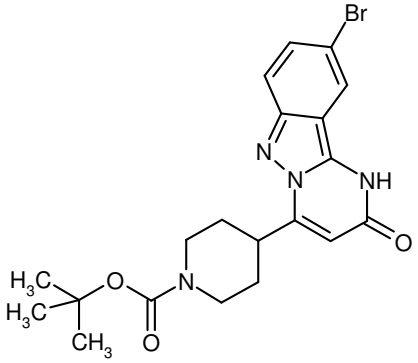
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-fluoro-1*H*-indazol-3-ilamina (337 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL

de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con 4 mL de 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 dar el compuesto del título (66 mg, 7% del rendimiento teórico) como un sólido incoloro.

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,01 min, MS (ESIPos): m/z = 387 $[M+H]^+$

Ejemplo 35A

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



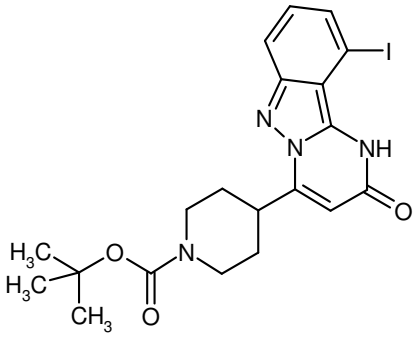
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 5-bromo-1*H*-indazol-3-ilamina (472 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a

temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con 4 mL de 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 dar el compuesto del título (37 mg, 3% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,11 min, MS (ESIPos): m/z = 447 $[M+H]^+$

Ejemplo 36A

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



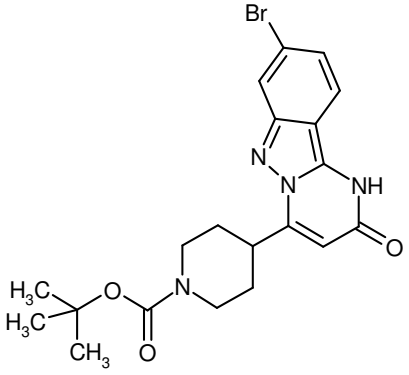
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,750 g, 2,50 mmol, 1,5 eq), 4-iodo-1*H*-indazol-3-ilamina (472 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 mg, 3,34 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (11 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a

temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (56 mg, 7% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 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



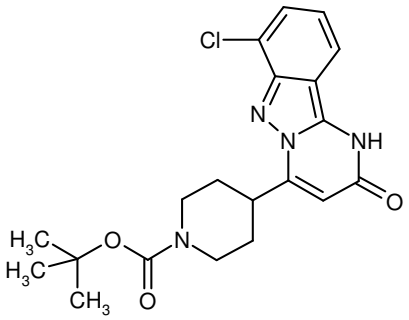
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-bromo-1*H*-indazol-3-ilamina (472 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en

1-metoxi-2-propanol (11 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (94 mg, 9% del rendimiento teórico) como un sólido amarillento.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



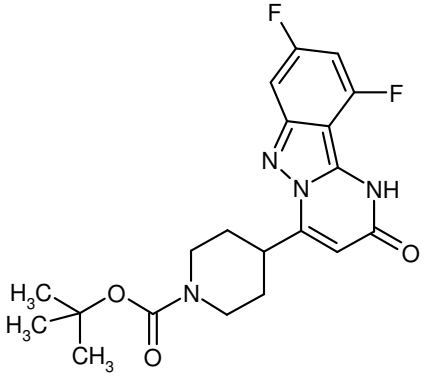
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5

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) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se concentró al vacío hasta 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 dar el compuesto del título (83 mg, 9% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 39A

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



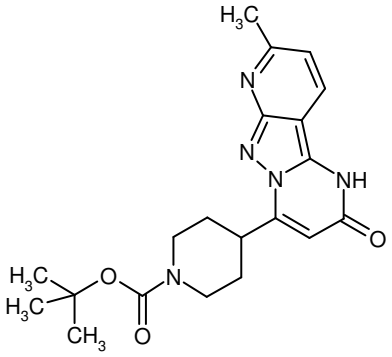
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-

1-carboxilato de *tert*-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) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (27 mg, 90% de pureza, 3% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo



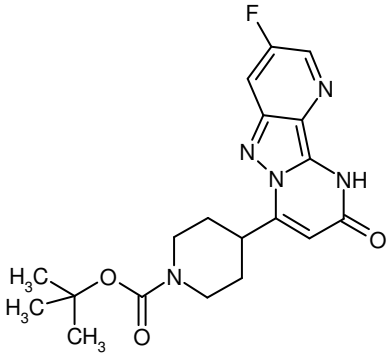
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (330 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial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

LC-MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo

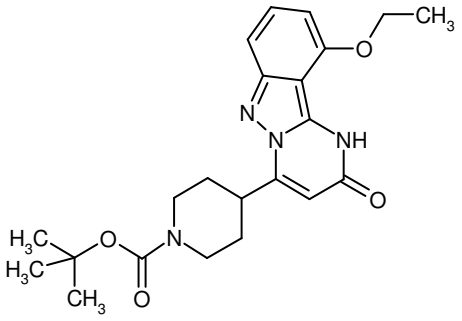


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (932 mg, 3,11 mmol, 1,5 eq), 6-fluoro-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina (395 mg, 80% de pureza, 2,07 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (881 mg, 4,15 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (59,2 mg, 95% de pureza, 7% del rendimiento teórico) como un sólido amarillento.

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

Ejemplo 42A

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

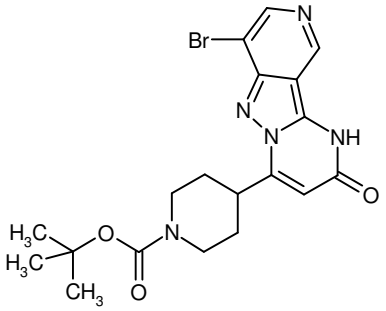


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,07 g, 3,58 mmol, 1,5 eq), 4-etoxi-1*H*-indazol-3-amina (423 mg, 2,39 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (1,01 g, 4,78 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de 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 dar el compuesto del título (161 mg, 15% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 43A

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



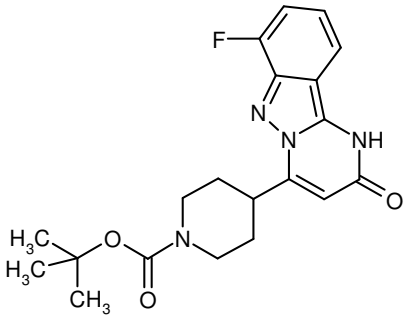
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 7-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina (474 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de 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 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (116 mg,

12% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



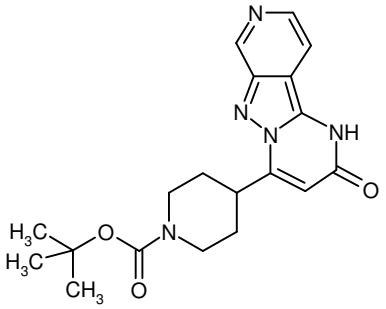
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 7-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (336 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó (pH 6) por adición de HCl 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con MTBE (5 mL), se filtró y se lavó con MTBE (2 mL). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las

fracciones con producto combinadas 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 para dar el compuesto del título (92 mg, 11% del rendimiento teórico) como un sólido blanco opaco.

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,03 min, MS (ESIPos): m/z = 387 $[M+H]^+$

Ejemplo 45A

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



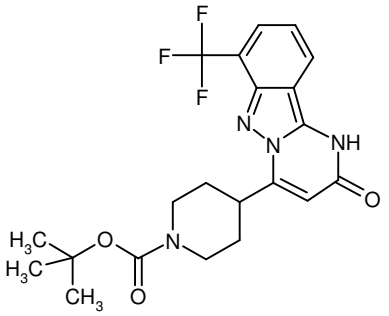
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina (299 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó (pH 7) por

adición de HCl 1N. El precipitado se filtró, se lavó con agua (10 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (169 mg, 75% de pureza, 16% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,73 min, MS (ESIPos): m/z = 370 $[M+H]^+$

Ejemplo 46A

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



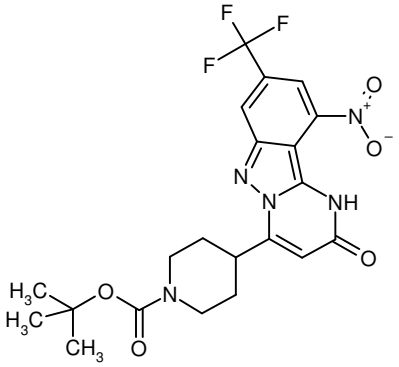
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (299 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó (pH 6) por adición de HCl 1N 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 sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con MTBE (5 mL), se filtró, se lavó con MTBE (2 mL)) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (122 mg, 12% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



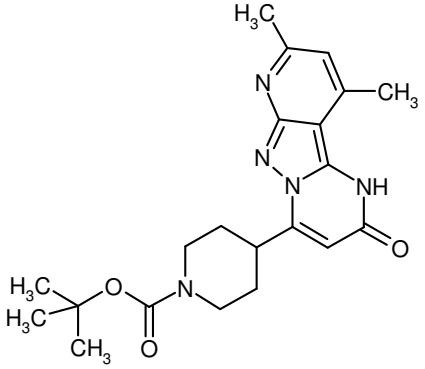
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4-nitro-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina (548 mg, 2,23 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión

se diluyó con 20 mL de diclorometano/metanol (4:1), se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con 100 mL de diclorometano/metanol (4:1) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (90,8 mg, 8% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



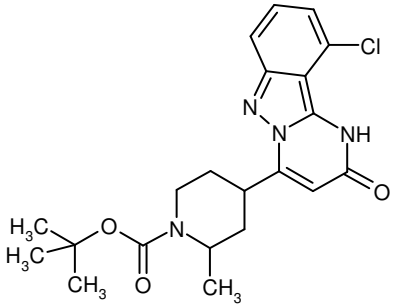
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 4,6-Dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (361 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45

mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (9 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (50 mL), se neutralizó (pH 5-6) por adición de HCl 1N 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 secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó 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 dar el compuesto del título (50 mg, 5% del rendimiento teórico) como un sólido amarillo.

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

Ejemplo 49A

4-(10-cloro-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 comenzando a partir de 0,92 g (5,13 mmol) de 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina y 2,02 g (5,13 mmol) de (-)-*cis*- 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Luego la mezcla se evaporó y el producto crudo se trató HCl 1N y se extrajo con acetato de etilos varias veces. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó bajo vacío. El producto crudo se agitó en acetonitrilo y luego se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como una mezcla de dos diasteroisómeros (950 mg, 100% del rendimiento teórico). La mezcla se disolvió en metanol (6,6 ml) y luego se trató con HCl en dioxano 4N (6,6 ml). La mezcla de reacción se sonicó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente se evaporó bajo vacío y el producto crudo se agitó en metanol. El sólido resultante se filtró, se lavó con dioxano y se secó bajo vacío para dar a producto crudo con los dos diasterómeros desprotegidos (677 mg) que no pudieron separarse entre sí por cromatografía. Por este motivo el producto crudo se disolvió nuevamente en diclorometano (15 ml) y se trató con dicarbonato de di-tert-butilo (0,38 g, 1,78 mmol) y trietilamina (0,18 g, 1,77 mol). La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a temperatura ambiente y se dejó sin agitación a

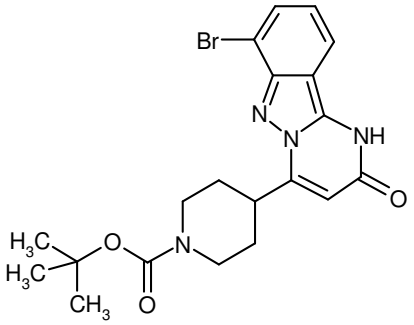
temperatura ambiente durante 39 h. Luego el solvente se evaporó bajo vacío y el producto crudo se trató con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico 10%, con agua y salmuera. Luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó bajo vacío. En esa instancia la mezcla pudo separarse por el Método 4C para dar el compuesto del título (273 mg, 37% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt =1,18 min, MS (ESIPos): m/z = 417 $(M+H)^+$

HPLC (Método 4E): Rt = 8,77 min

Ejemplo 50A

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



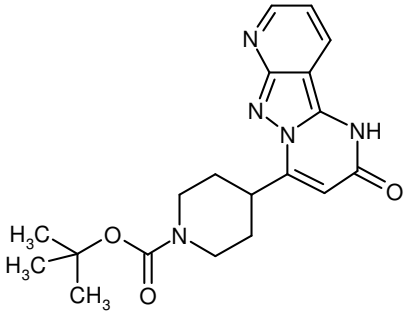
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 2,50 mmol, 1,5 eq), 7-bromo-1*H*-indazol-3-amina (354 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 mg, 3,34 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial

para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó (pH 6-7) por adición de HCl 1N. 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 dar el compuesto del título (42,3 mg, 7% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



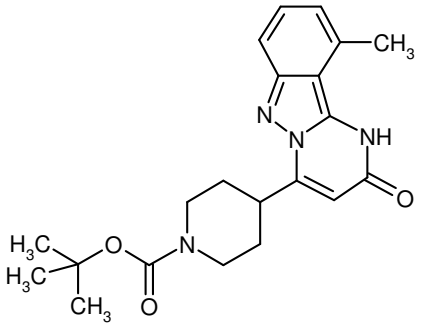
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol, 1,5 eq), 1*H*-Pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (299 mg, 2,27 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (945 mg, 4,45 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego

de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó (pH 5) por adición de HCl 1N. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (20 mL) y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 2A). Las fracciones con producto combinadas se liofilizaron para dar el compuesto del título (36,3 mg, 4% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 52A

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



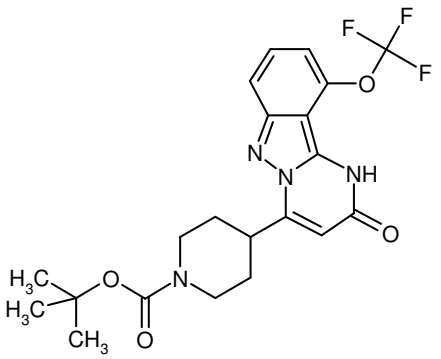
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 2,50 mmol, 1,5 eq), 4-metil-1*H*-indazol-3-amina (246 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 mg, 3,34 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó (pH 6) por adición de HCl 1N y

se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, (50 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (63,8 mg, 10% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



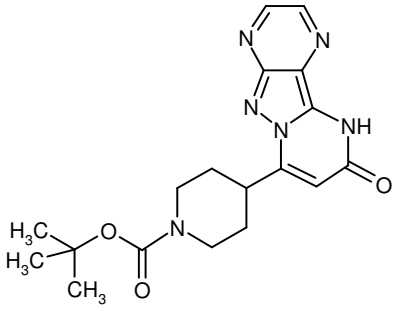
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-

1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 2,50 mmol, 1,5 eq), 4-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-amina (363 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 mg, 3,34 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó (pH 6) por adición de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, (50 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 dar el compuesto del título (64 mg, 8% del rendimiento teórico) como un sólido blanco opaco.

LC-MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo

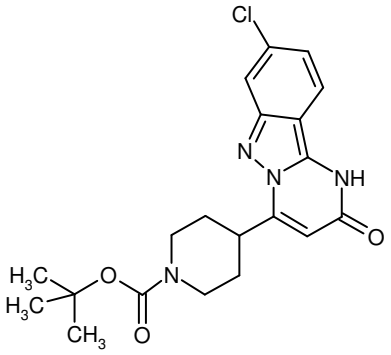


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 2,50 mmol, 1,5 eq), 1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina (226 mg, 1,67 mmol, 1 eq) y fosfato de potasio (709 g, 3,34 mmol, 2 eq) en 1-metoxi-2-propanol (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó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

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



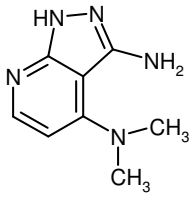
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 81% de pureza, 1,22 mmol, 1 eq), 6-cloro-1*H*-indazol-3-amina (204 mg, 1,22 mmol, 1,0 eq) y fosfato de potasio (517 mg, 2,43 mmol, 2 eq) en dioxano (4,3 mL) en un vial para microondas de 20 mL. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 1 h. El solvente 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 sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 2A). Las fracciones con producto combinadas se evaporaron al vacío. El residuo se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas 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 sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (5,2 mg, 1%

del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 56A

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

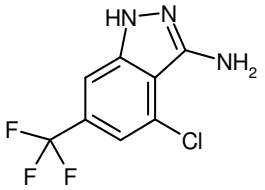


Se suspendió 2-cloro-4-(dimetilamino)nicotinonitrilo (500 mg, 2,75 mmol) y acetato de sodio (270 mg, 3,30 mmol) en piridina (4 ml) bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante se calentó a 100°C. Se agregó hidrato de hidrazina (1,38 g, 27,53 mmol) lentamente durante un periodo de 10 minutos y luego la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 2h. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (303 mg, 57% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 57A

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

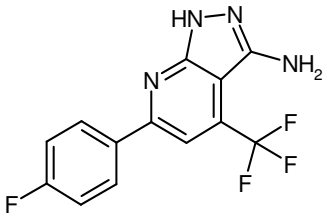


Se suspendió 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 2,08 mmol) y acetato de sodio (205 mg, 2,50 mmol) en piridina (5 ml) bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante se calentó a 95°C. Se agregó hidrato de hidrazina (1,04 g, 20,83 mmol) lentamente durante un periodo de 10 minutos y luego la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 2h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó en agua y se acidificó mediante la adición de HCl 4N hasta alcanzarse pH 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0,54 g, 99% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 58A

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

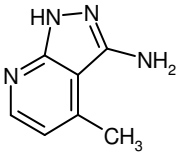


A una solución de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo (0,40 g, 1,33 mmol) en etanol (4 ml) bajo atmósfera de argón se agregó hidrato de hidrazina (0,13 g, 2,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 15 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó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

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

Ejemplo 59A

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



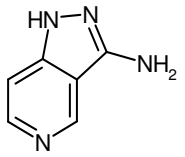
Se suspendió 2-cloro-4-metilnicotinonitrilo (500 mg, 3,18 mmol) y acetato de sodio (312 mg, 3,81 mmol) en piridina (7,5 ml) bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante se calentó a 100°C. Se agregó hidrato de hidrazina (1,62 g, 31,79 mmol) lentamente

durante un periodo de 10 minutos y luego la mezcla resultante se calentó a 105°C durante 5h. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó en agua y se acidificó mediante la adición de HCl 1N hasta alcanzarse pH 6. La mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0,27 g, 59% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 60A

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

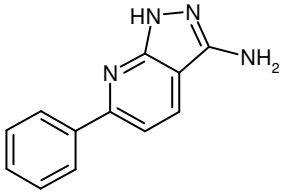


A una solución de 4-cloronicotinonitrilo (1,00 g, 7,00 mmol) en etanol (10 ml) bajo atmósfera de argón se agregó hidrato de hidrazina (0,71 g, 14,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. En la fase acuosa precipitó un sólido color amarillo pálido que se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0,43 g, 46% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 61A

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

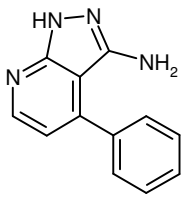


A una solución de 2-cloro-6-fenilnicotinonitrilo (1,00 g, 4,66 mmol) en etanol (10 ml) bajo atmósfera de argón se agregó hidrato de hidrazina (0,48 g, 9,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 15 h. Luego se agregó hidrato de hidrazina (0,23 g, 4,65 mmol) a la mezcla y se agitó 2h a 70 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0,83 g, 84% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 62A

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



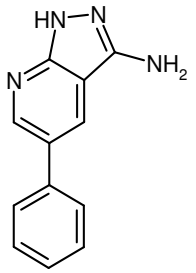
A una solución de 2-cloro-4-fenilnicotinonitrilo

(1,00 g, 4,43 mmol) en etanol (9,5 ml) bajo atmósfera de argón se agregó hidrato de hidrazina (0,45 g, 8,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 15 h. Luego se agregó hidrato de hidrazina (0,11g, 2,21 mmol) a la mezcla y se agitó a 70 °C durante 2h. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0,83 g, 89% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 63A

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



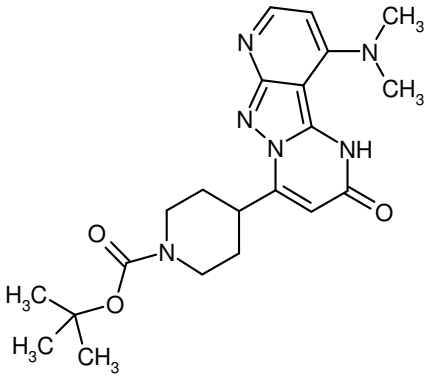
A una solución de 2-cloro-5-fenilnicotinonitrilo (1,00 g, 4,66 mmol) en etanol (10 ml) bajo atmósfera de argón se agregó hidrato de hidrazina (0,48 g, 9,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 15 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y el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

rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



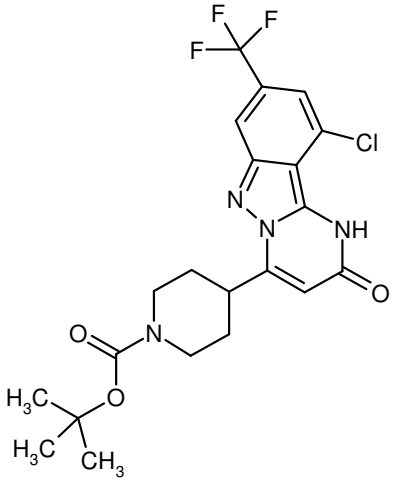
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (842 mg, 2,33 mmol), N^4,N^4-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3,4-diamina (303 mg, 1,56 mmol) y fosfato de potasio (661 mg, 3,11 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (7 ml) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el residuo se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta alcanzarse

pH 7 y luego se evaporó bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se neutralizaron con una solución de amoníaco 33% y luego se evaporó el acetonitrilo. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El sólido resultante se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (11 mg, 2% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



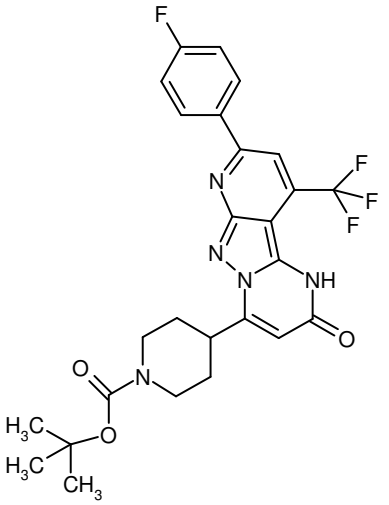
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-

1-carboxilato de *tert*-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) en 1-metoxi-2-propanol (9 ml) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente 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 recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se neutralizaron con una solución de amoníaco 33% y luego se evaporó el acetonitrilo. El sólido resultante en la fase acuosa se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (287 mg, 32% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



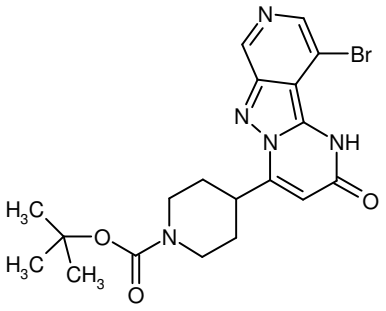
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (630 mg, 1,75 mmol), 6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (352 mg, 1,17 mmol) y fosfato de potasio (494 mg, 2,33 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. 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 microondas a 180°C durante 30 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente 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 recogidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se neutralizaron con una solución de amoníaco 33% y luego

se evaporó el acetonitrilo. El sólido resultante en la fase acuosa se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (62 mg, 10% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



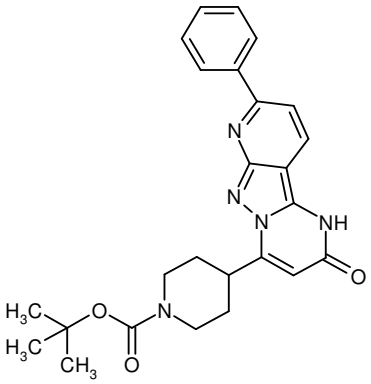
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,34 mmol), 4-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina (474 mg, 2,23 mmol) y fosfato de potasio (945mg, 4,45 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se neutralizó hasta alcanzarse pH 6 por adición de HCl 1N. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de

etilo y se secó bajo vacío a 60 °C durante la noche para dar la primera fracción de compuesto del título. Después de la separación de las fases filtradas la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua y solución de salmuera. El precipitado resultante formado en la fase orgánica se filtró y se secó bajo vacío a 60 °C durante 2 h para dar una segunda fracción del compuesto del título. Rendimiento total (176 mg, 18% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



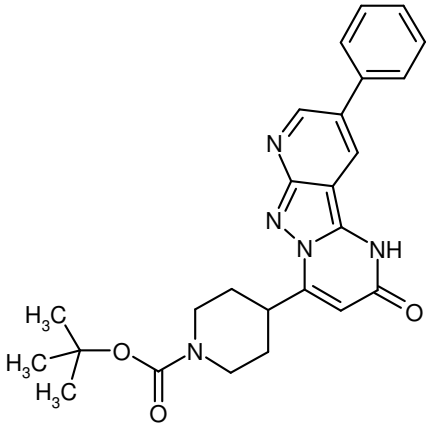
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,77 mmol), 6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (393 mg, 1,85 mmol) y fosfato de potasio (785 mg, 3,70 mmol) en 1-

metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó (pH 6) por adición de HCl 1N. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo vacío. El sólido se agitó en una mezcla de DMSO/agua, se filtró y se secó bajo vacío para dar una primera fracción de compuesto del título. El material filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Método 2A) para dar una segunda fracción del compuesto del título. Rendimiento total: 112 mg, 14%.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo

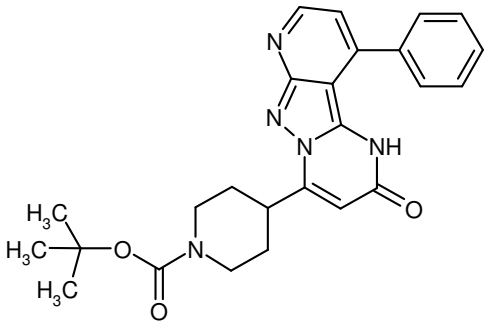


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,77 mmol), 5-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (389 mg, 1,85 mmol) y fosfato de potasio (785 mg, 3,70 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se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

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



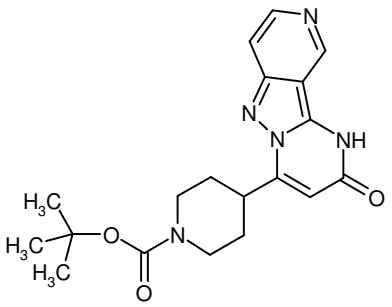
Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,77 mmol), 4-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (389 mg, 1,85 mmol) y fosfato de potasio (785 mg, 3,70 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se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

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

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



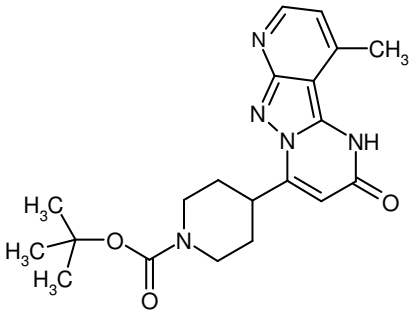
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 1A comenzando a partir de 37 mg (0,28 mmol) 1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina y 100 mg (0,28 mmol) de 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Tratamiento posterior: la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se trató con HCl 1H. Las fases se separaron y la fase acuosa se trató con NaOH 1N hasta alcanzarse pH 10. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (13mg, 12% del rendimiento teórico).

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

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

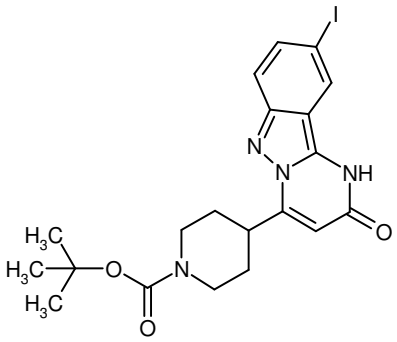


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (818 mg, 2,27 mmol), 4-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (224 mg, 1,51 mmol) y fosfato de potasio (642 mg, 3,02 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (8 ml) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla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

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

Ejemplo 73A

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

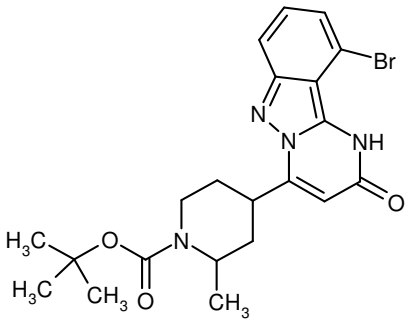


Se suspendió 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,27 mmol), 5-iodo-1*H*-indazol-3-amina (504 mg, 1,85 mmol) y fosfato de potasio (785 mg, 3,70 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (10ml) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente 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 recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se neutralizaron con hidróxido de amonio acuoso. Después de la evaporación del acetonitrilo se formó un sólido blanco en la fase acuosa, que se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (108 mg ,12% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 3B): Rt = 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 *tert*-butilo [isómero trans enantioméricamente puro]



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

Tratamiento posterior: la mezcla se evaporó y el producto crudo se trató con agua y acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se neutralizaron con una solución de amoníaco 33% y luego se evaporó el acetonitrilo. En la fase acuosa precipitó un sólido que se filtró y se secó bajo vacío. Después de la reacción se observó epimerización obteniendo una mezcla de diasterómeros que se separaron por el Método 1C para

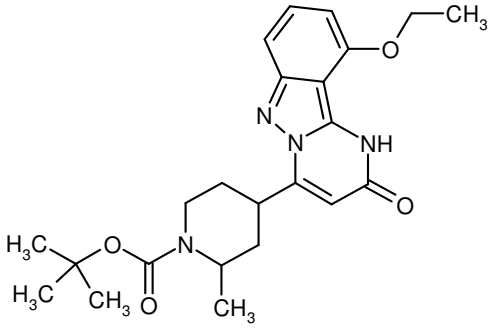
dar el compuesto del título (1,00 g, 49% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,17 min, MS (ESIPos): m/z = 463 $[M+H]^+$

HPLC (Método 1E): Rt = 7,04 min

Ejemplo 75A

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

Tratamiento posterior: la mezcla se evaporó y el producto crudo 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 luego las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua, se secó sobre

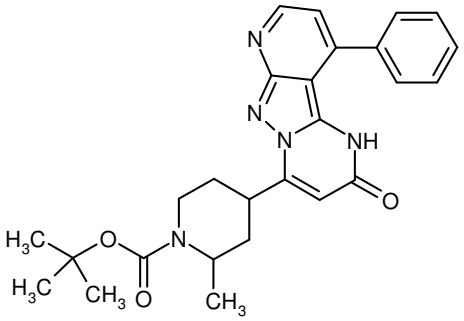
sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. El producto crudo se sonicó 15 minutos a temperatura ambiente en *tert*-butilmetiléter, se retiró por filtración y el material filtrado se evaporó y luego se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se neutralizaron con una solución de amoníaco 33% y luego se evaporó el acetonitrilo. En la fase acuosa precipitó un sólido que se filtró y se secó bajo vacío. Después de la reacción se observó epimerización obteniendo una mezcla de diasterómeros que se separaron por el Método 2C para dar el compuesto del título (99 mg, 18% del rendimiento teórico).

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

HPLC (Método 2E): Rt = 5,75 min

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]



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

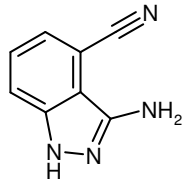
Tratamiento posterior: la mezcla se evaporó y el producto crudo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación de las fases precipitó un sólido amarillo en la fase acuosa. El sólido se filtró y se secó bajo vacío. Después de la reacción se observó epimerización obteniendo una mezcla de diasterómeros que se separaron por el Método 3C. La fracción que contenía el compuesto del título se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se neutralizaron con una solución de amoníaco 33% y luego se evaporó el acetonitrilo. En la fase acuosa precipitó un sólido que se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (81 mg, 20% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,04 min, MS (ESIPos): m/z = 460 $[M+H]^+$

HPLC (Método 3E): Rt = 8,18 min

Ejemplo 77A

3–Amino–1*H*–indazol–4–carbonitrilo

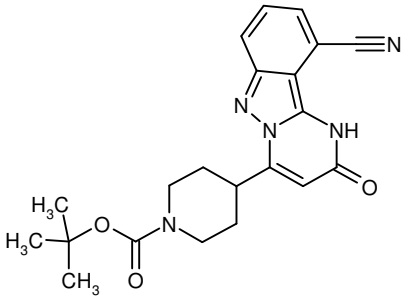


Se disolvió 3–fluoroftalonitrilo (1,00 g, 6,84 mmol) en etanol (10 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (1,37 g, 27,4 mmol). Luego de agitar a 70 °C durante 8 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,51 g, 47% del rendimiento teórico)

LC–MS (Método 2B): Rt = 1,47 min, MS (ESIPos): m/z = 159 $[M+H]^+$

Ejemplo 78A

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

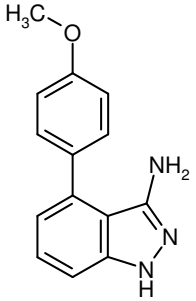


Se disolvió 3-amino-1*H*-indazol-4-carbonitrilo (0,51 g, 3,20 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,27 g, 3,55 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 mL). Se agregó fosfato de potasio (1,37 g, 6,45 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,32 g, 25% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 79A

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

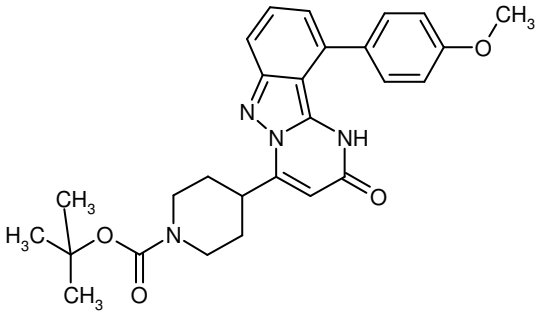


Bajo argón, se disolvió 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (0,68 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,28 g, 40% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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



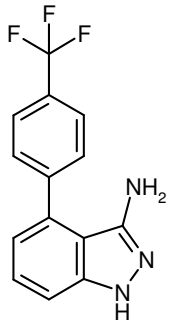
Se disolvió 4-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina

(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) en acetonitrilo (10 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,52 g, 2,44 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,31 g, 54% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 81A

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



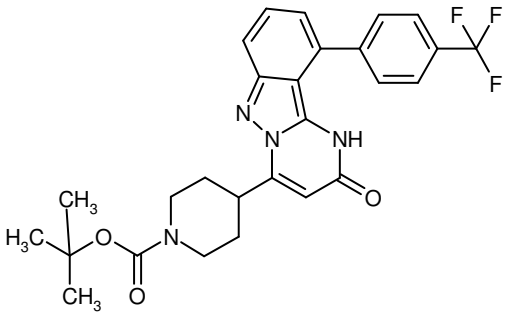
Bajo argón, se disolvió 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (0,85 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) en una mezcla

desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,18 g, 22% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 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



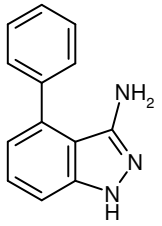
Se disolvió 4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-3-amina (0,18 g, 0,65 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,71 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-

2-propanol (10 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,29 g, 1,36 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,18 g, 53% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 83A

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

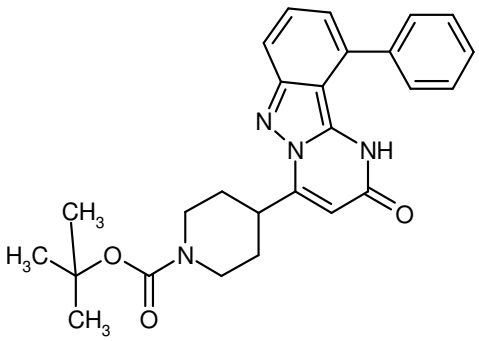


Bajo argón, 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido fenilborónico (0,55 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,35 g, 57% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 0,83 min, MS (ESIPos): m/z = 210 $[M+H]^+$

Ejemplo 84A

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

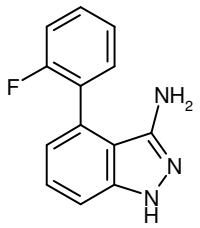


Se disolvió 4-fenil-1*H*-indazol-3-amina (0,35 g, 1,69 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,66 g, 1,86 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,75 g, 3,55 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,47 g, 60% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,23 min, MS (ESIPos): m/z = 445 $[M+H]^+$

Ejemplo 85A

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

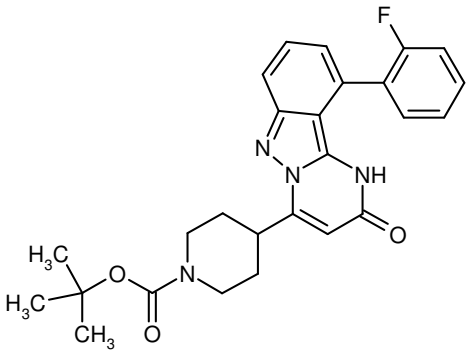


Bajo argón, se disolvió 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,63 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,45 g, 66% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 2B): Rt = 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

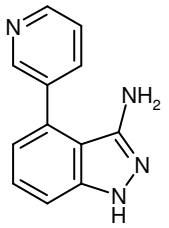


Se disolvió 4-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-amina (0,45 g, 1,97 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,77 g, 2,17 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,98 g, 4,60 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,59 g, 55% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 87A

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

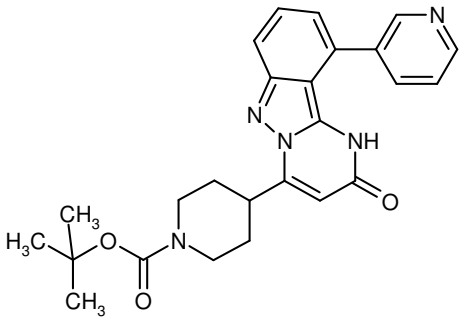


Bajo argón, se disolvió 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 3-piridilborónico (0,55 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,48 g, 77% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 88A

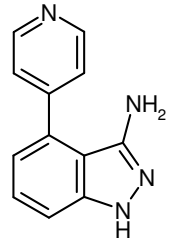
4-[2-oxo-10-(piridin-3-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvió 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) en acetonitrilo (20 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (30 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,97 g, 4,56 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,48 g, 47% del rendimiento teórico).

Ejemplo 89A

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



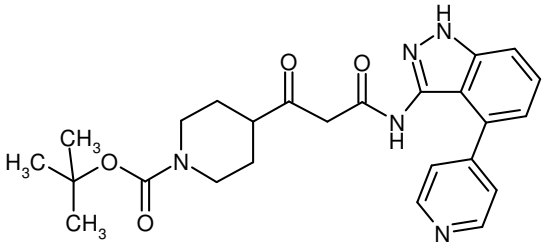
Bajo argón, se disolvió 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 4-piridilborónico (0,55 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-

2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,33 g, 53% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 2B): Rt = 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



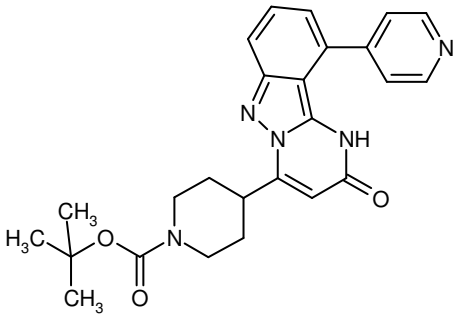
Se disolvió 4-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-3-amina (0,33 g, 1,58 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,62 g, 1,74 mmol) en acetonitrilo (15 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC

preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,07 g, 10% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 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

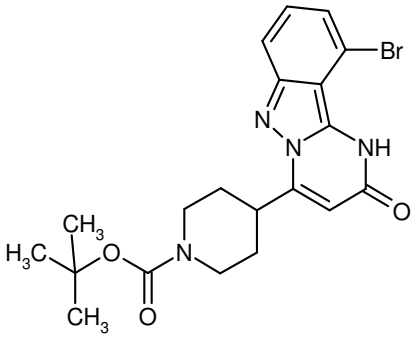


Se disolvió 4-(3-oxo-3-{[4-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-3-il]amino}propanoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,07 g, 0,15 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (2 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,06 g, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La concentración al vacío seguida por purificación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

LC–MS (Método 1B): Rt = 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

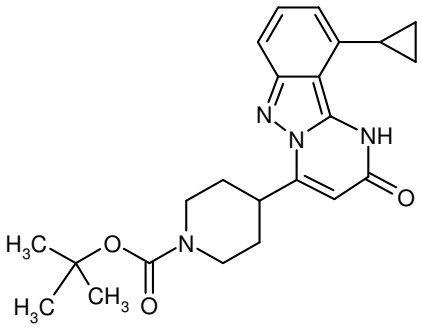


Se disolvió 4-bromo-1*H*-indazol-3-amina (2,00 g, 9,43 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,69 g, 10,38 mmol) en acetonitrilo (90 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (25 mL). Se agregó 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 sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título con 93% de pureza. El sólido se suspendió en metanol, se filtró, y se secó para dar el compuesto del título (0,86 g, 20% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 3B): Rt = 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 *tert*-butilo



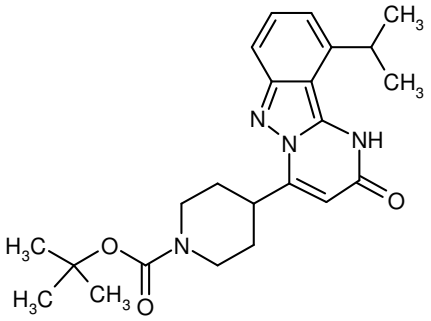
Bajo argón, se enfrió una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,25 mmol), acetato de paladio(II) (1,7 mg, 7 µmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (6,5 mg, 15 µmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0 °C. Se agregó bromuro de ciclopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 1,24 mL, 0,62 mmol) por goteo. Luego de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, se agregó más bromuro de ciclopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 1,24 mL, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (20

mg, 20% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 94A

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



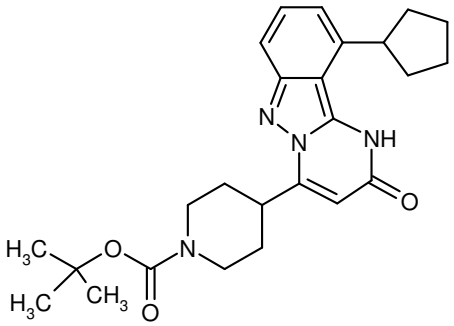
Bajo argón, se suspendió una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,25 mmol), metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (0,02 g, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se agregó cloruro de litio (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,00 mL, 2,48 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó bromuro de isopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,00 mL, 2,48 mmol) por goteo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. La

concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,03 g, 33% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



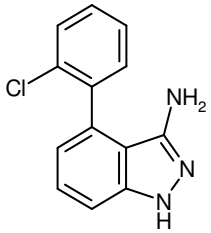
Bajo argón, se suspendió una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,25 mmol), metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (0,02 g, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se agregó cloruro de litio (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,00 mL, 2,48 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó bromuro de ciclopentilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,00 mL, 2,48 mmol) por goteo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la

mezcla se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,02 g, 20% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,32 min, MS (ESIPos): m/z = 437 $[M+H]^+$

Ejemplo 96A

4–(2–Clorofenil)–1*H*–indazol–3–amina

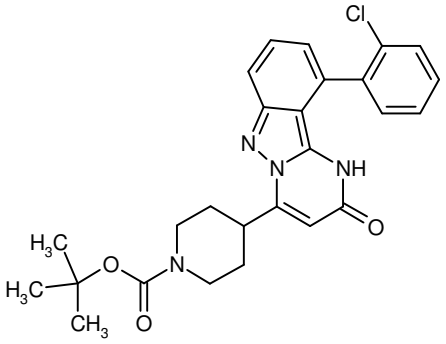


Bajo argón, se disolvió 4–cloro–1*H*–indazol–3–amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 2–clorofenilborónico (0,70 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2–diciclohexilfosfino–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenil)[2–(2′–amino–1,1′–bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,31 g, 42% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo

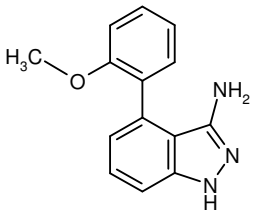


Se disolvió 4-(2-clorofenil)-1*H*-indazol-3-amina (0,30 g, 1,23 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,48 g, 1,35 mmol) en acetonitrilo (6 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,52 g, 2,46 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,30 g, 51% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,28 min, MS (ESIPos): m/z = 479 $[M+H]^+$

Ejemplo 98A

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

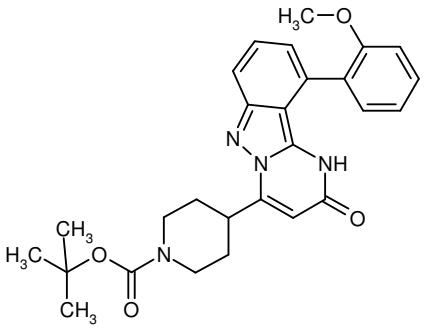


Bajo argón, se disolvió 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina (0,50 g, 2,98 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (0,68 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,52 g, 72% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo

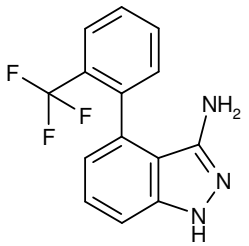


Se disolvió 4-(2-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina (0,51 g, 2,13 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,83 g, 2,35 mmol) en acetonitrilo (11 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (9 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,90 g, 4,26 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,20 g, 20% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 100A

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



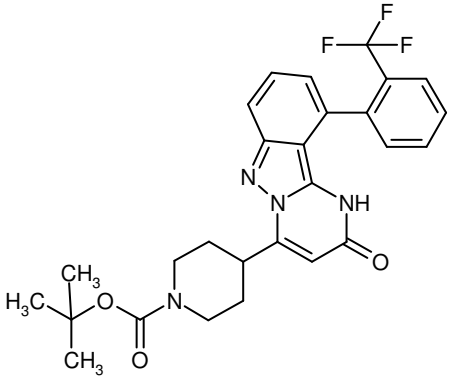
Bajo argón, se disolvió 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina

(0,50 g, 2,98 mmol), ácido 2-trifluorometilfenilborónico (0,85 g, 4,48 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,07 g, 0,09 mmol) en una mezcla desgasificada de etanol, agua, y tolueno (1:1:1, 20 mL de volumen total). Se agregó 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 mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (0,31 g, 37% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 101A

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



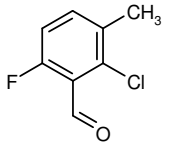
Se disolvió 4-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-3-amina (0,31 g, 1,10 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-

4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,43 g, 1,21 mmol) en acetonitrilo (6 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,47 g, 2,20 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,10 g, 18% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 102A

2-Cloro-6-fluoro-3-metilbenzaldehído



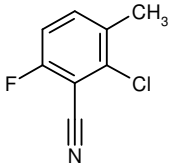
Se disolvió 2-cloro-4-fluoro-1-metilbenceno (5,00 g, 34,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 21,1 mL, 38,0 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (3,03 g, 41,5 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (8 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de extraer con acetato de etilo, la fase

orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título (3,25 g, 49% del rendimiento teórico) con una pureza de 90%.

GC–MS (Método 1G): Rt = 3,90 min, MS (ESINeg): m/z = 171 $[M-H]^-$

Ejemplo 103A

2–Cloro–6–fluoro–3–metilbenzonitrilo

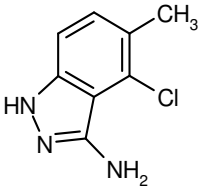


Una mezcla de 2–cloro–6–fluoro–3–metilbenzaldehído (90% de pureza, 3,25 g, 18,8 mmol), laurilsulfato de sodio (1,09 g, 3,77 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (9,10 g, 28,2 mmol) y acetato de amonio (7,26 g, 94,2 mmol) en agua (20 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de tiosulfato de sodio (3,33 g, 21,1 mmol) en agua (3,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (1,26 g, 39% del rendimiento teórico).

GC–MS (Método 1G): Rt = 3,94 min, MS (ESIPos): m/z = 169 $[M+H]^+$

Ejemplo 104A

4–Cloro–5–metil–1*H*–indazol–3–amina

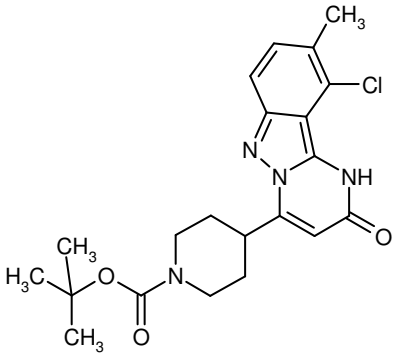


Se disolvió 2–cloro–6–fluoro–3–metilbenzonitrilo (1,26 g, 7,43 mmol) en etanol (10 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (1,49 g, 29,7 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (1,06 g, 79% del rendimiento teórico) con una pureza de 75%.

LC–MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*–butilo

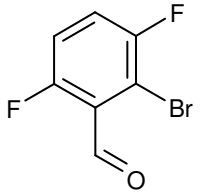


Se disolvió 4-cloro-5-metil-1*H*-indazol-3-amina (75% de pureza, 1,06 g, 4,38 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,29 g, 6,42 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 mL). Se agregó 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 sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por recristalización desde acetonitrilo/metanol dio el compuesto del título (0,76 g, 33% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 106A

2-Bromo-3,6-difluorobenzaldehído

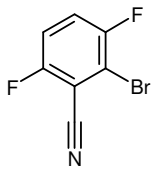


Se disolvió 2-bromo-1,4-difluorobenceno (5,00 g, 25,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 15,8 mL, 28,5 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (2,28 g, 31,1 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (6 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título (2,72 g, 42% del rendimiento teórico) con una pureza de 90%.

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

Ejemplo 107A

2-Bromo-3,6-difluorobenzonitrilo

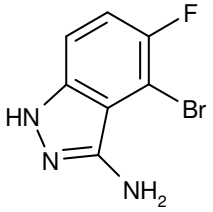


Una mezcla de 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (90% de pureza, 2,72 g, 11,1 mmol), laurilsulfato de sodio (0,71 g, 2,46 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (5,95 g, 18,5 mmol) y acetato de amonio (4,74 g, 61,5 mmol) en agua (13 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de tiosulfato de sodio (2,18 g, 13,8 mmol) en agua (2,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (1,32 g, 44% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 108A

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



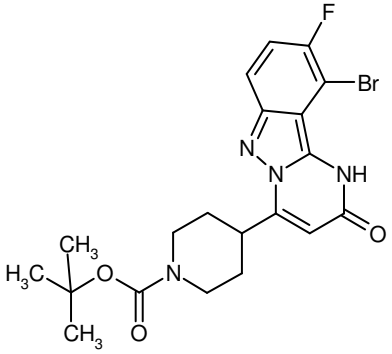
Se disolvió 2-bromo-3,6-difluorobenzonitrilo (1,32 g, 6,06 mmol) en etanol (10 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (1,21 g, 24,2 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura

ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (1,25 g, 83% del rendimiento teórico) con una pureza de 92%.

LC–MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo



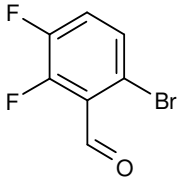
Se disolvió 4-bromo-5-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (92% de pureza, 1,25 g, 5,01 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,13 g, 6,00 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente

se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 mL). Se agregó 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 sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por recristalización desde acetonitrilo/metanol dio el compuesto del título (0,70 g, 29% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,16 min, MS (ESIPos): m/z = 466 $[M+H]^+$

Ejemplo 110A

6-Bromo-2,3-difluorobenzaldehído



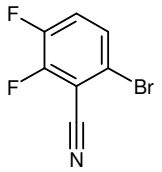
Se disolvió 4-bromo-1,2-difluorobenceno (5,00 g, 25,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 15,8 mL, 28,5 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (2,28 g, 31,1 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (6 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente.

Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título (2,59 g, 52% del rendimiento teórico).

GC–MS (Método 2G): Rt = 3,28 min, MS (ESIPos): m/z = 221 $[M+H]^+$

Ejemplo 111A

6–Bromo–2,3–difluorobenzonitrilo

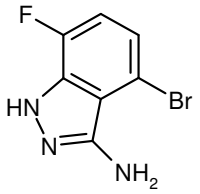


Una mezcla de 6–bromo–2,3–difluorobenzaldehído (2,59 g, 11,7 mmol), laurilsulfato de sodio (0,68 g, 2,34 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (5,66 g, 17,6 mmol) y acetato de amonio (4,52 g, 58,6 mmol) en agua (12 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de tiosulfato de sodio (2,08 g, 13,1 mmol) en agua (2,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,78 g, 31% del rendimiento teórico).

GC-MS (Método 1G): Rt = 3,59 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Ejemplo 112A

4-Bromo-7-fluoro-1*H*-indazol-3-amina



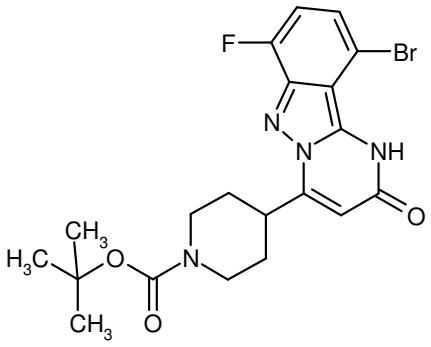
Se disolvió 6-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo (0,78 g, 3,58 mmol) en etanol (10 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,72 g, 14,3 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,77 g, 94% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 113A

4-(10-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-

carboxilato de *tert*-butilo

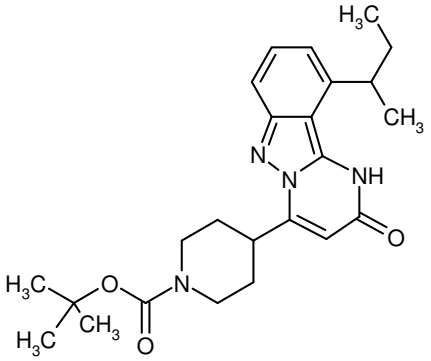


Se disolvió 4-bromo-7-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (0,77 g, 3,36 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,31 g, 3,70 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 mL). Se agregó 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 sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por recristalización desde acetonitrilo/metanol dio el compuesto del título (0,48 g, 32% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,16 min, MS (ESIPos): m/z = 465 $[M+H]^+$

Ejemplo 114A

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



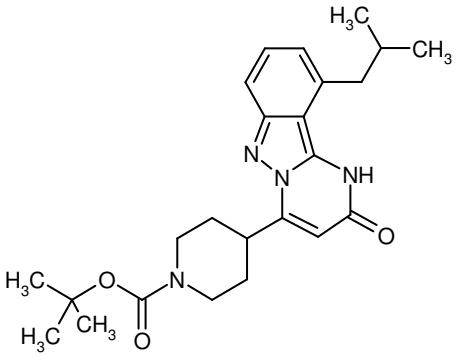
Bajo argón, una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,11 g, 0,27 mmol), metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,04 g, 0,055 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (0,02 g, 0,055 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (5 mL). Se agregó cloruro de litio (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,50 mL, 2,73 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó bromuro de isopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 5,50 mL, 2,73 mmol) por goteo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto

del título (28 mg, 24% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 115A

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



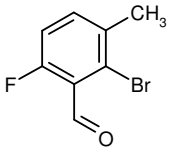
Bajo argón, una mezcla de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,50 mmol), metansulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,08 g, 0,10 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (0,04 g, 0,10 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (10 mL). Se agregó cloruro de litio (0,5 M en tetrahidrofurano, 9,90 mL, 4,96 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó bromuro de isopropilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 9,90 mL, 4,96 mmol) por goteo.

Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío seguida por purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (98 mg, 47% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,30 min, MS (ESIPos): m/z = 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 116A

2–Bromo–6–fluoro–3–metilbenzaldehído



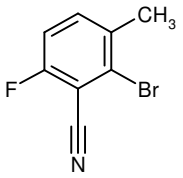
Se disolvió 2–bromo–4–fluoro–1–metilbenceno (5,00 g, 25,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a –78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 16,2 mL, 29,1 mmol). Luego de agitar a –78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*–dimetilformamida (2,32 g, 31,7 mmol). Luego de agitar a –78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (6 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título

(6,05 g, 84% del rendimiento teórico) con una pureza de 80%.

GC–MS (Método 1G): Rt = 4,38 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Ejemplo 117A

2–Bromo–6–fluoro–3–metilbenzonitrilo

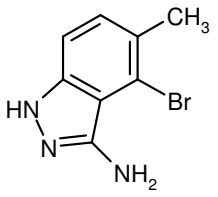


Una mezcla de 2–bromo–3,6–difluorobenzaldehído (80% de pureza, 6,05 g, 22,2 mmol), laurilsulfato de sodio (1,61 g, 5,57 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (13,5 g, 41,8 mmol) y acetato de amonio (10,7 g, 139,4 mmol) en agua (30 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de tiosulfato de sodio (4,94 g, 31,2 mmol) en agua (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Una porción del residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (1,03 g).

GC–MS (Método 1G): Rt = 4,46 min, MS (ESIPos): m/z = 213 $[M+H]^+$

Ejemplo 118A

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

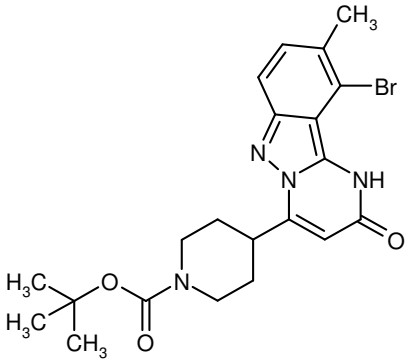


Se disolvió 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzonitrilo (0,30 g, 1,40 mmol) en etanol (2 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,28 g, 5,6 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,28 g, 62% del rendimiento teórico) con una pureza de 70%.

LC-MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo

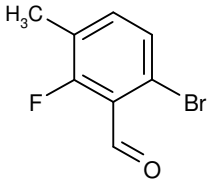


Se disolvió 4-bromo-5-metil-1*H*-indazol-3-amina (70% de pureza, 0,28 g, 0,86 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,48 g, 1,36 mmol) en acetonitrilo (12 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,53 g, 2,47 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,22 g, 56% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 120A

6-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído

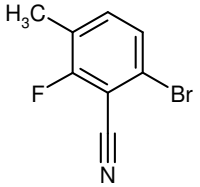


Se disolvió 4-bromo-2-fluoro-1-metilbenceno (5,00 g, 26,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a −78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 16,2 mL, 29,1 mmol). Luego de agitar a −78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (2,32 g, 31,7 mmol). Luego de agitar a −78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (6 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título (5,63 g, 83% del rendimiento teórico) con una pureza de 85%.

GC–MS (Método 1G): Rt = 4,35 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Ejemplo 121A

6-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo

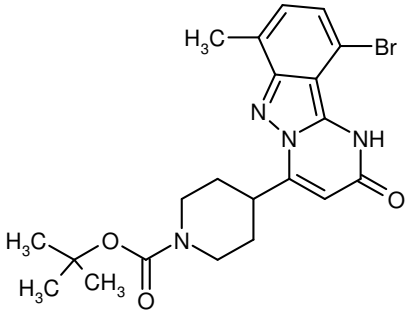


Una mezcla de 6-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (85% de pureza, 5,63 g, 22,1 mmol), laurilsulfato de

sodio (1,50 g, 5,19 mmol), (diacetoxiiodo)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 °C durante 30 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de tiosulfato de sodio (4,60 g, 29,1 mmol) en agua (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Una porción del residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A) para dar 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 *tert*-butilo



Se disolvió 6-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (0,45 g, 2,09 mmol) en etanol (3 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,42 g, 8,37 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de

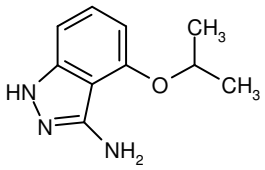
etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío.

El residuo y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,82 g, 2,30 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (9 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,89 g, 4,17 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,47 g, 49% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 123A

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



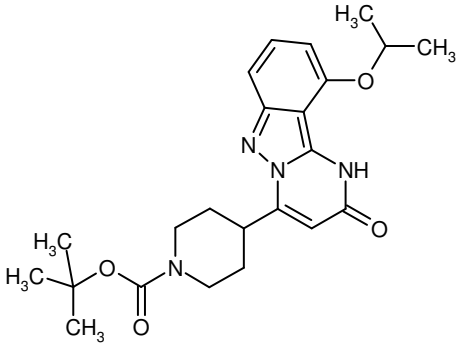
Se disolvió 2-fluoro-6-isopropoxibenzonitrilo (0,50 g, 2,79 mmol) en etanol (10 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,56 g, 11,2 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 8 h, la mezcla se enfrió a

temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,53 g, 90% del rendimiento teórico) con una pureza de 90%.

LC–MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo



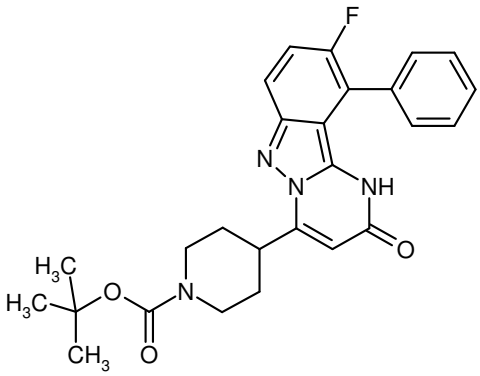
Se disolvió 4-isopropoxi-1*H*-indazol-3-amina (90% de pureza, 0,52 g, 2,45 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,06 g, 2,99 mmol) en acetonitrilo (25 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,82 g,

3,88 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,14 g, 18% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



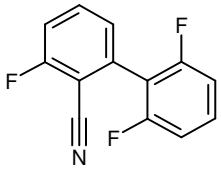
Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,32 mmol), ácido fenilborónico (0,043 g, 0,36 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (8 mg, 10 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (3 mL). Se agregó 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 sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (69 mg, 46% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 126A

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

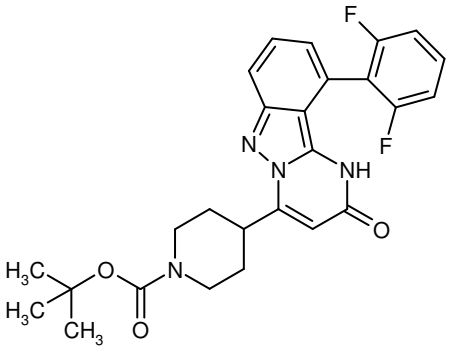


Bajo argón, se disolvió 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (0,50 g, 2,50 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico (0,443 g, 2,75 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (63 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (30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

GC-MS (Método 1G): Rt = 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 *tert*-butilo



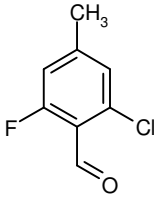
Se disolvió 2',3,6'-trifluorobifenil-2-carbonitrilo (0,19 g, 0,79 mmol) en etanol (1 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,16 g, 3,17 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, se agregó una porción adicional de hidrato de hidrazina (0,16 g, 3,17 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El residuo y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-

carboxilato de *tert*-butilo (0,31 g, 0,87 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,33 g, 1,58 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La concentración al vacío seguida por purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,11 g, 28% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 128A

2-Cloro-6-fluoro-4-metilbenzaldehído



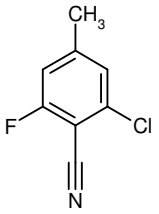
Se disolvió 1-cloro-3-fluoro-5-metilbenceno (5,00 g, 34,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 21,1 mL, 38,0 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (3,03 g, 41,5 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (8 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de extraer con acetato de etilo, la fase

orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título (2,83 g, 43% del rendimiento teórico) con una pureza de 90%.

GC–MS (Método 1G): Rt = 3,91 min, MS (ESIPos): m/z = 171 $[M+H]^+$

Ejemplo 129A

2–Cloro–6–fluoro–4–metilbenzonitrilo

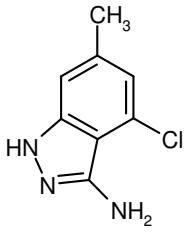


Una mezcla de 2–cloro–6–fluoro–4–metilbenzaldehído (90% de pureza, 2,80 g, 14,6 mmol), laurilsulfato de sodio (0,94 g, 3,25 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (7,4 g, 24,3 mmol) y acetato de amonio (6,25 g, 81,1 mmol) en agua (20 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (1,34 g).

GC–MS (Método 1G): Rt = 3,92 min, MS (ESIPos): m/z = 169 $[M+H]^+$

Ejemplo 130A

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

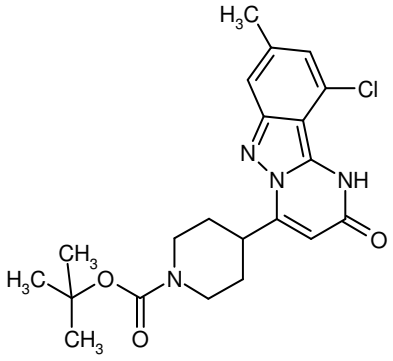


Se disolvió 2-cloro-6-fluoro-4-metilbenzonitrilo (1,33 g, 7,84 mmol) en etanol (40 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (1,57 g, 31,3 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (1,20 g, 85% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo

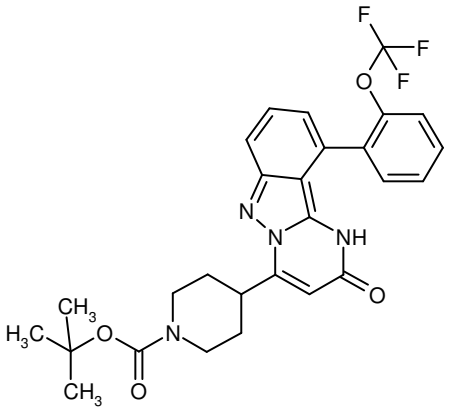


Se disolvió 4-cloro-6-metil-1*H*-indazol-3-amina (0,40 g, 2,20 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,86 g, 2,42 mmol) en acetonitrilo (18 mL) y se sometió a reflujo durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (18 mL). Se agregó 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 colocó en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,32 g, 45% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 132A

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



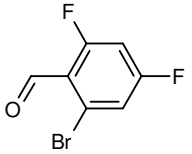
Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-trifluorometoxifenilborónico (0,10 g, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (4 mL). Se agregó 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 sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título

(107 mg, 45% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,27 min, MS (ESIPos): m/z = 529 $[M+H]^+$

Ejemplo 133A

2-Bromo-4,6-difluorobenzaldehído

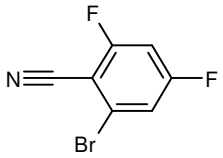


Se disolvió 1-bromo-3,5-difluoro-2-iodobenceno (5,00 g, 15,7 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (30 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (1,3 M en tetrahidrofurano, 12,7 mL, 16,5 mmol) por goteo. Luego de agitar a 0 °C durante 30 min, se agregó 4-formilmorfolina (1,99 g, 17,2 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se detuvo con ácido clorhídrico (1M 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 sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título (2,70 g, 70% del rendimiento teórico) con una pureza de 92%.

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

Ejemplo 134A

2-Bromo-4,6-difluorobenzonitrilo

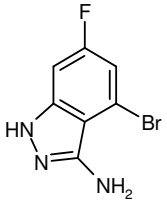


Una mezcla de 2-bromo-4,6-difluorobenzaldehído (92% de pureza, 2,68 g, 11,1 mmol), laurilsulfato de sodio (0,70 g, 2,43 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (5,86 g, 18,2 mmol) y acetato de amonio (4,67 g, 60,6 mmol) en agua (20 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de extraer con diclorometano, la fase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

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

Ejemplo 135A

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



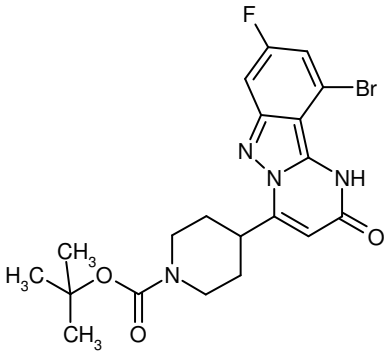
Se disolvió 2-bromo-4,6-difluorobenzonitrilo (90% de pureza, 0,45 g, 1,85 mmol) en etanol (10 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,41 g, 8,3 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con

acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar una mezcla que contenía el compuesto del título (0,38 g, 20% del rendimiento teórico) con una pureza de 25% que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo



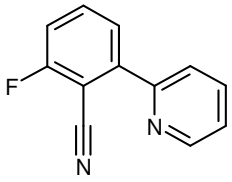
Se disolvió 4-bromo-6-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (25% de pureza, 0,38 g, 0,41 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,65 g, 1,82 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se sometió a reflujo durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente

se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,49 g, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (23 mg, 17% del rendimiento teórico).

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

Ejemplo 137A

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



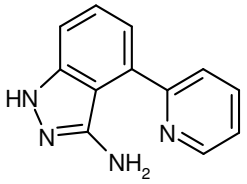
Bajo argón, se diluyó bromuro de 2-piridilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 13 mL, 6,5 mmol) con tetrahidrofurano (10 mL), y se agregó 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 5,00 mmol), metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (127 mg, 150 µmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (72 mg, 150 µmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se diluyó

con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (263 mg, 27% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 3B): Rt = 1,81 min, MS (ESIPos): m/z = 199 $[M+H]^+$

Ejemplo 138A

4–(Piridin–2–il)–1*H*–indazol–3–amina

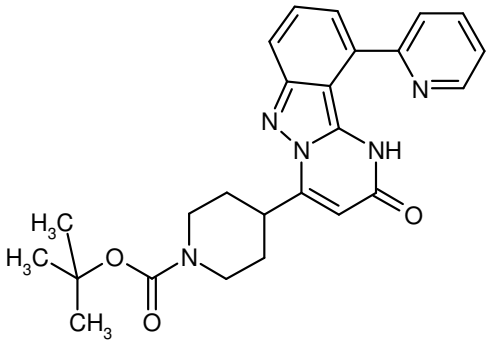


Se disolvió 2–fluoro–6–(piridin–2–il)benzonitrilo (0,26 g, 1,31 mmol) en etanol (5 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,26 g, 5,25 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,31 g, 83% del rendimiento teórico) con una pureza de 75%.

LC–MS (Método 1B): Rt = 0,53 min, MS (ESIPos): m/z = 211 $[M+H]^+$

Ejemplo 139A

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

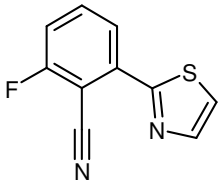


Se disolvió 4-(piridin-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (75% de pureza, 0,31 g, 1,09 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,57 g, 1,60 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se sometió a reflujo durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 mL). Se agregó 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 colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,34 g, 54% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,14 min, MS (ESIPos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Ejemplo 140A

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

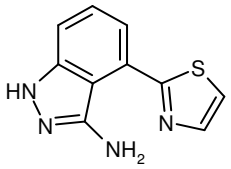


Bajo argón, se diluyó 2–bromuro de tiazolozinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 13 mL, 6,5 mmol) con tetrahidrofurano (10 mL), y se agregó 2–bromo–6–fluorobenzonitrilo (1,00 g, 5,00 mmol), metansulfonato de (2–diciclohexilfosfino–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenil)[2–(2′–amino–1,1′–bifenil)]paladio(II) (127 mg, 150 µmol), 2–diciclohexilfosfino–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenilo (72 mg, 150 µmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (248 mg, 24% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 0,87 min, MS (ESIPos): m/z = 205 $[M+H]^+$

Ejemplo 141A

4–(1,3–Tiazol–2–il)–1*H*–indazol–3–amina

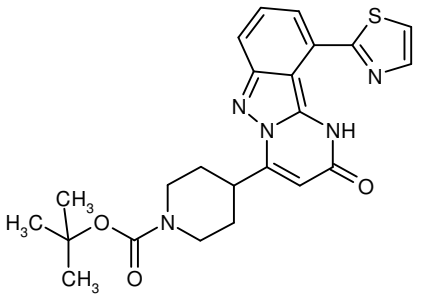


Se disolvió 2-fluoro-6-(1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo (0,25 g, 1,21 mmol) en etanol (5 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,24 g, 4,86 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,29 g, 76% del rendimiento teórico) con una pureza de 70%.

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,66 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Ejemplo 142A

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

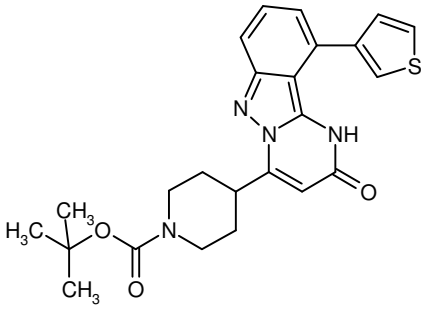


Se disolvió 4-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (70% de pureza, 0,29 g, 0,98 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,55 g, 1,55 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se sometió a reflujo durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 mL). Se agregó 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 colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,28 g, 50% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo

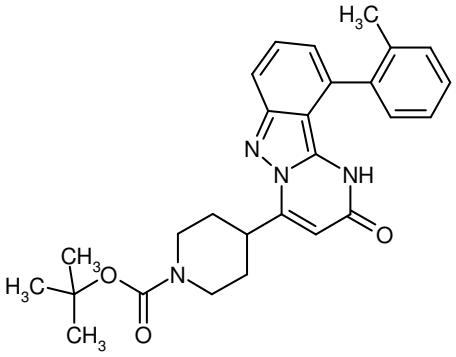


Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 3-tienilborónico (63 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (4 mL). Se agregó 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 sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (98 mg, 49% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



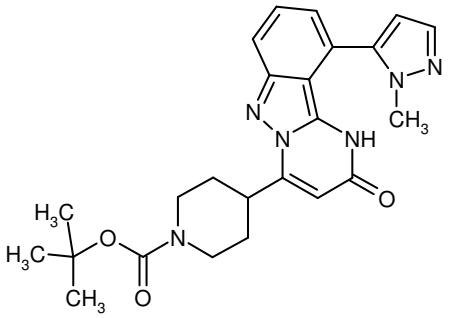
Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (67 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (4 mL). Se agregó 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 sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (150 mg, 73% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,26 min, MS (ESIPos): m/z = 459 $[M+H]^+$

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 *tert*-butilo

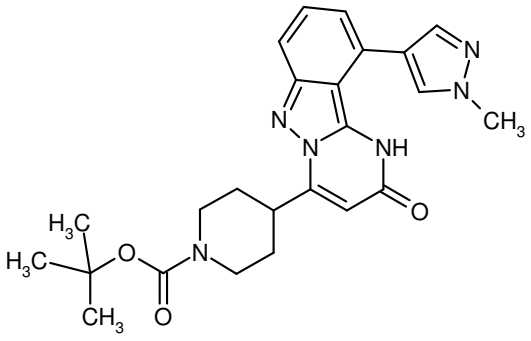


Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (102 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (4 mL). Se agregó 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 agregó más metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (140 mg, 70% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,05 min, MS (ESIPos): m/z = 449 $[M+H]^+$

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 *tert*-butilo



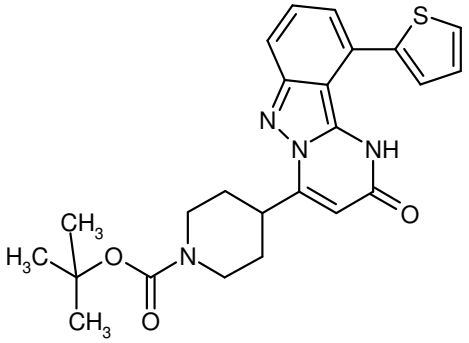
Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borónico (62 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (4 mL). Se agregó 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 agregó más metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Las fases se separaron y

la fase orgánica se sometió a HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (121 mg, 60% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*–butilo



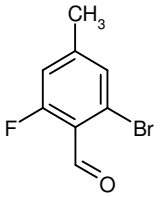
Bajo argón, se disolvió 4–(10–bromo–2–oxo–1,2–dihidropirimido[1,2–b]indazol–4–il)piperidin–1–carboxilato de *tert*–butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2–tienilborónico (63 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2–diciclohexilfosfino–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenil)[2–(2′–amino–1,1′–bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (4 mL). Se agregó 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 agregó más metansulfonato de (2–diciclohexilfosfino–2′,4′,6′–

triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a HPLC preparativa (Método 1A) para dar el compuesto del título (121 mg, 60% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,21 min, MS (ESIPos): m/z = 451 $[M+H]^+$

Ejemplo 148A

2-Bromo-6-fluoro-4-metilbenzaldehído

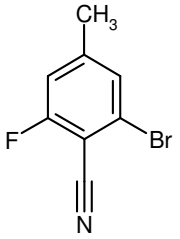


Se disolvió 1-bromo-3-fluoro-5-metilbenceno (5,00 g, 26,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 16,2 mL, 29,1 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (2,32 g, 31,7 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (6 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título (5,45 g, 95% del rendimiento teórico).

GC–MS (Método 1G): Rt = 4,39 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Ejemplo 149A

2–Bromo–6–fluoro–4–metilbenzonitrilo

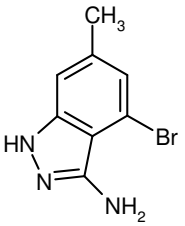


Una mezcla de 2–bromo–6–fluoro–4–metilbenzaldehído (5,45 g, 25,1 mmol), laurilsulfato de sodio (1,45 g, 5,03 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (12,1 g, 37,7 mmol) y acetato de amonio (9,68 g, 125,6 mmol) en agua (25 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (4,26 g, 79% del rendimiento teórico).

GC–MS (Método 1G): Rt = 4,43 min, MS (ESIPos): m/z = 215 $[M+H]^+$

Ejemplo 150A

4–Bromo–6–metil–1*H*–indazol–3–amina

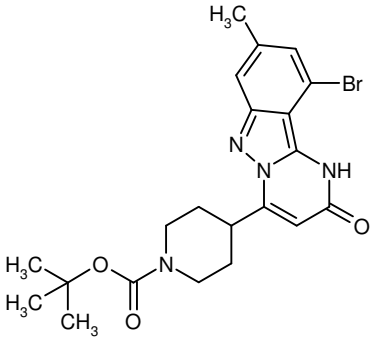


Se disolvió 2-bromo-6-fluoro-4-metilbenzonitrilo (4,26 g, 19,9 mmol) en etanol (100 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (3,99 g, 79,6 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (4,40 g, 41% del rendimiento teórico) con una pureza de 42%.

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



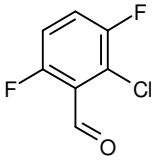
Se disolvió 4-bromo-6-metil-1*H*-indazol-3-amina (42% de pureza, 300 mg, 0,42 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-

carboxilato de *tert*-butilo (0,52 g, 1,46 mmol) en acetonitrilo (13 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 mL). Se agregó 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 colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,40 g, 89% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,19 min, MS (ESIPos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 152A

2-Cloro-3,6-difluorobenzaldehído



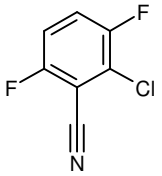
Se disolvió 2-cloro-1,4-difluorobenceno (1,78 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 7,3 mL, 13,2 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (1,05 g, 14,4 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (3 mL) y agua

(100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio el compuesto del título (1,51 g, 71% del rendimiento teórico).

GC-MS (Método 1G): Rt = 3,25 min, MS (ESIPos): m/z = 177 $[M+H]^+$

Ejemplo 153A

2-Cloro-3,6-difluorobenzonitrilo

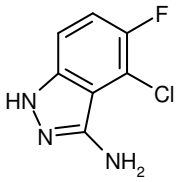


Una mezcla de 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído (1,51 g, 8,5 mmol), laurilsulfato de sodio (0,49 g, 1,71 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (4,12 g, 12,8 mmol) y acetato de amonio (3,29 g, 42,7 mmol) en agua (9 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,42 g, 28% del rendimiento teórico) con una pureza de 60%.

GC-MS (Método 1G): Rt = 2,80 min, MS (ESIPos): m/z = 175 $[M+H]^+$

Ejemplo 154A

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

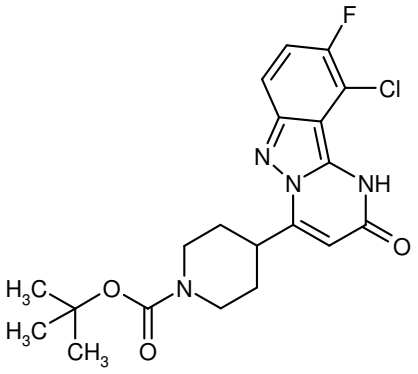


Se disolvió 2-cloro-3,6-difluorobenzonitrilo (pureza 60%, 0,42 g, 1,45 mmol) en etanol (12 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,49 g, 9,68 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,32 g, 99% del rendimiento teórico) con una pureza de 85%.

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,63 min, MS (ESIPos): m/z = 186 $[M+H]^+$

Ejemplo 155A

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

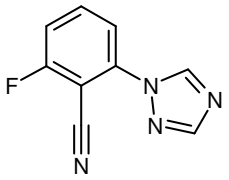


Se disolvió 4-cloro-5-fluoro-1*H*-indazol-3-amina (85% de pureza, 319 mg, 1,46 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,67 g, 1,89 mmol) en acetonitrilo (16 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (15 mL). Se agregó 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 colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (0,43 g, 70% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,12 min, MS (ESIPos): m/z = 421 $[M+H]^+$

Ejemplo 156A

2-Fluoro-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo

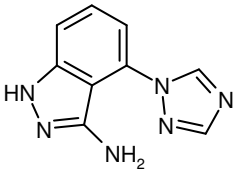


Bajo argón, se disolvió 2,6-difluorobenzonitrilo (1,00 g, 7,19 mmol) en sulfóxido de dimetilo (4 mL), y se agregó 1,2,4-triazol (0,52 g, 7,48 mmol) y carbonato de cesio (2,44 g, 7,48 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (20 mL) y la agitación se continuó durante 15 min. El precipitado se filtró y se lavó con agua (10 mL). El sólido se colocó en diclorometano/agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo, gradiente) dio el compuesto del título (0,25 g, 18% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,62 min, MS (ESIPos): m/z = 189 $[M+H]^+$

Ejemplo 157A

4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina

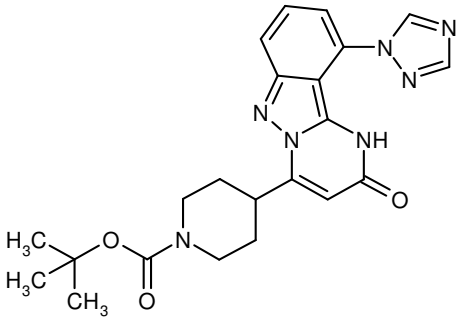


Se disolvió 2-fluoro-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (0,25 g, 1,3 mmol) en etanol (2,5 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0,27 g, 5,3 mmol). Luego de agitar a 70 °C durante 9 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (0,18 g, 66% del rendimiento teórico).

GC–MS (Método 1G): Rt = 8,04 min, MS (ESIPos): m/z = 200 $[M+H]^+$

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 *tert*-butilo



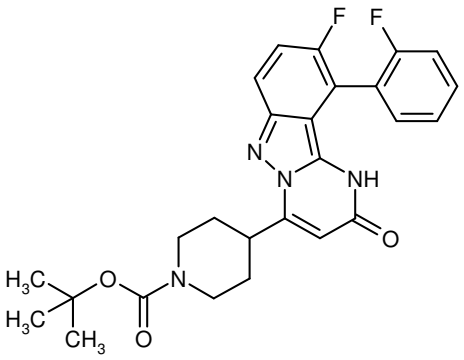
Se disolvió 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina (180 mg, 0,88 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato

de *tert*-butilo (0,34 g, 0,97 mmol) en acetonitrilo (8,5 mL) y se sometió a reflujo durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,39 g, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (24 mL), y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y acetonitrilo, y se secó para dar el compuesto del título (96 mg, 23% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,95 min, MS (ESIPos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo 159A

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

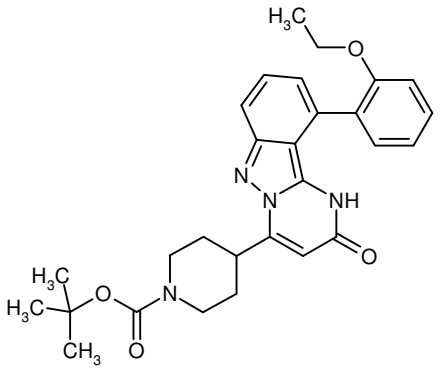


Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (pureza 70%, 0,10 g, 0,16 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (24 mg, 0,17 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (4 mg, 5 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (2 mL). Se agregó solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (0,90 mL, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (43 mg, 57% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo

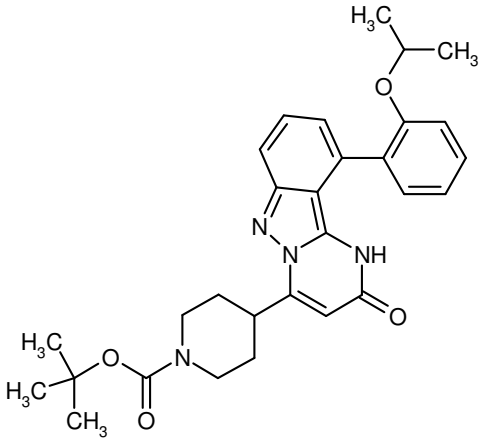


Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-etoxifenilborónico (82 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (4 mL). Se agregó 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 (Método 1A) para dar el compuesto del título (151 mg, 69% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo

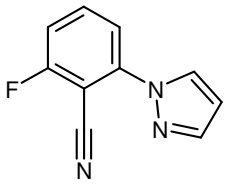


Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,48 mmol), ácido 2-isopropoxifenilborónico (89 mg, 0,49 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11 mg, 13 µmol) en tetrahidrofurano desgasificado (4 mL). Se agregó 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 (Método 1A) para dar el compuesto del título (134 mg, 59% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,33 min, MS (ESIPos): m/z = 503 $[M+H]^+$

Ejemplo 162A

2-Fluoro-6-(1*H*-pirazol-1-il)benzonitrilo

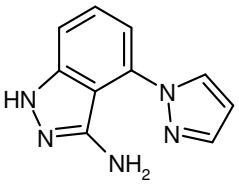


Bajo argón, se disolvió 2,6-difluorobenzonitrilo (4,00 g, 28,8 mmol) en sulfóxido de dimetilo (16 mL), y se agregó pirazol (2,04 g, 29,9 mmol) y carbonato de cesio (9,74 g, 29,9 mmol). Luego de agitar la mezcla a 50 °C durante 11 h, se agregó más pirazol (1,18 g, 17,3 mmol) y se continuó la agitación a 50 °C durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (80 mL) y la agitación se continuó durante 15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo, gradiente) dio el compuesto del título (4,16 g, 70% del rendimiento teórico) con una pureza de 90%.

GC-MS (Método 1G): Rt = 5,28 min, MS (ESIPos): m/z = 187 $[M+H]^+$

Ejemplo 163A

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



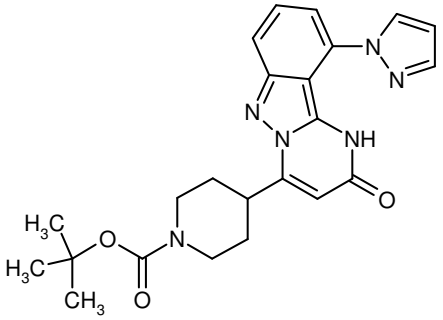
Se disolvió 2-fluoro-6-(1*H*-pirazol-1-

il)benzonitrilo (pureza 90%, 4,16 g, 20,2 mmol) en etanol (45 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (4,05 g, 80,9 mmol). Luego de agitar a 70 °C durante 7 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se secó. La purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo, gradiente) dio el compuesto del título (2,65 g, 66% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



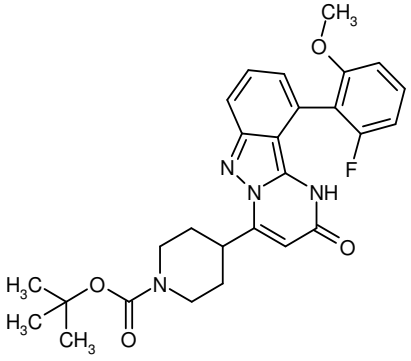
Se disolvió 4-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina

(500 mg, 2,51 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,98 g, 2,76 mmol) en acetonitrilo (8,5 mL) y se sometió a reflujo durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (5 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,39 g, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (24 mL), y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y acetonitrilo, y se secó para dar el compuesto del título (96 mg, 23% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



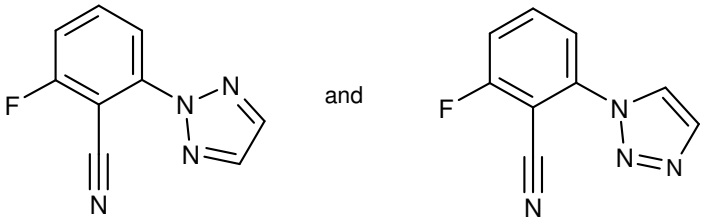
Bajo argón, se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,11 mmol) y metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (104 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (1,5 mL) y se trató con solución de fosfato de potasio (1 M en agua, desgasificada) (0,44 mL, 0,44 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, se agregó 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 se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se colocó 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 sobre sulfato de sodio. La separación mediante cromatografía de columna (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) seguida por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (21 mg, 36% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,18 min, MS (ESIPos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 166A

Mezcla isomérica 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



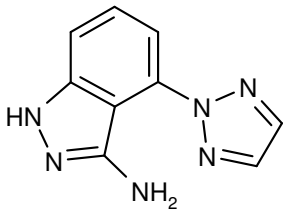
Bajo argón, se disolvió 2,6-difluorobenzonitrilo (5,00 g, 35,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 mL), y se agregó 1,2,3-triazol (2,58 g, 37,4 mmol) y carbonato de cesio (12,18 g, 37,4 mmol). Luego de agitar la mezcla a 50 °C durante 10 h, se agregó más 1,2,3-triazol (1,25 g, 18,7 mmol) y se continuó la agitación a 50 °C durante 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (90 mL) y la agitación se continuó durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío para dar una mezcla de los isómeros de los compuestos del título (aprox. 7:1, 9,73 g, 65% del rendimiento teórico) con una pureza de 46%.

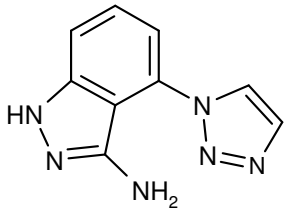
Isómero Mayoritario (2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo): GC-MS (Método 1G): Rt = 5,56 min, MS (ESIPos): m/z = 188 $[M+H]^+$

Isómero Minoritario (2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo): GC-MS (Método 1G): Rt = 5,92 min, MS (ESIPos): m/z = 188 $[M+H]^+$

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 hidrazina (7,25 g, 144,8 mmol). Luego de agitar a 70 °C durante 7 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente 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 secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La separación seguida por purificación mediante cromatografía de columna (eluyente diclorometano, luego diclorometano/etanol) dio los dos isómeros 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (1,13 g, 23% del rendimiento teórico) y 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina (0,29 g, 6% del rendimiento teórico).

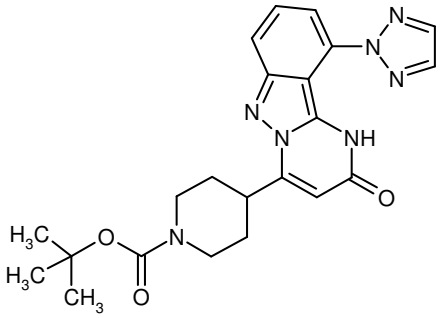
4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina: LC-

MS (Método 2B): Rt = 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 (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo



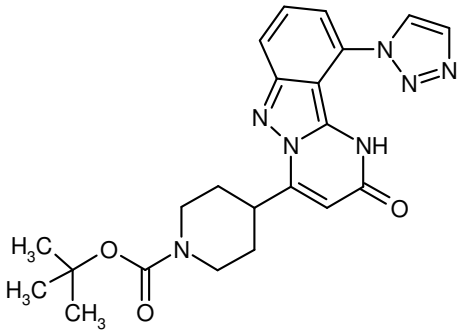
Se disolvió 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (500 mg, 2,37 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,93 g, 2,61 mmol) en acetonitrilo (8,5 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 mL). Se agregó fosfato de potasio (0,94 g, 4,45 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de

cloruro de hidrógeno (1 M). El precipitado se recogió por filtración, se trituró con acetonitrilo, y se secó para dar el compuesto del título (750 mg, 77% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 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 *tert*-butilo



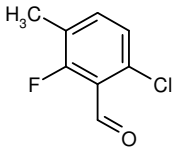
Se disolvió 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indazol-3-amina (280 mg, 2,37 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,53 g, 1,49 mmol) en acetonitrilo (8,5 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h. Se agregó más 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,24 g, 0,68 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante otras 6 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (20 mL). Se agregó

fosfato de potasio (0,70 g, 3,28 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 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 en reposo durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó para dar el compuesto del título (240 mg, 23% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 1,01 min, MS (ESIPos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo 171A

6–Cloro–2–fluoro–3–metilbenzaldehído



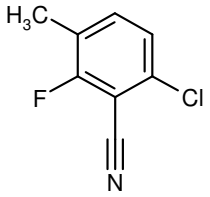
Se disolvió 4–cloro–2–fluorotolueno (5,00 g, 34,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a –78 °C. Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano, 21,1 mL, 38,0 mmol). Luego de agitar a –78 °C durante 30 min, se agregó *N*,*N*–dimetilformamida (3,03 g, 41,5 mmol). Luego de agitar a –78 °C durante otros 15 min, se agregó ácido acético (8 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La

concentración al vacío dio el compuesto del título (5,93 g, 94% del rendimiento teórico).

GC–MS (Método 1G): Rt = 3,86 min, MS (ESIPos): m/z = 172 $[M+H]^+$

Ejemplo 172A

6–Cloro–2–fluoro–3–metilbenzonitrilo

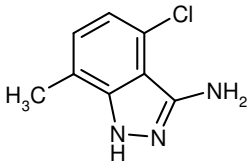


Una mezcla de 6–cloro–2–fluoro–3–metilbenzaldehído (5,90 g, 34,2 mmol), laurilsulfato de sodio (1,97 g, 6,84 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (16,5 g, 51,3 mmol) y acetato de amonio (13,2 g, 170,9 mmol) en agua (35 mL) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (1,12 g, 19% del rendimiento teórico).

GC–MS (Método 1G): Rt = 3,90 min, MS (ESIPos): m/z = 169 $[M+H]^+$

Ejemplo 173A

4–Cloro–7–metil–1*H*–indazol–3–amina

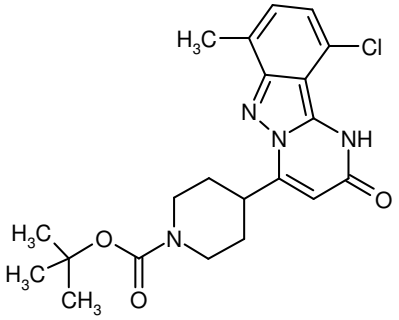


Se disolvió 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1,12 g, 6,60 mmol) en etanol (10 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (1,32 g, 26,4 mmol). Luego de agitar a 70 °C durante 6 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (1,25 g, 99% del rendimiento teórico) con una pureza de 95%.

LC-MS (Método 2B): Rt = 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 *tert*-butilo



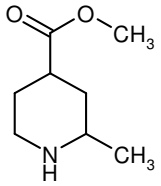
Se disolvió 4-cloro-7-metil-1*H*-indazol-3-amina

(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 *tert*-butilo (409 mg, 1,15 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se sometió a reflujo durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (10 mL). Se agregó 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 HPLC preparativa (Método 1A) dio el compuesto del título (230 g, 77% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,24 min, MS (ESIPos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Ejemplo 175A

Cis- 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



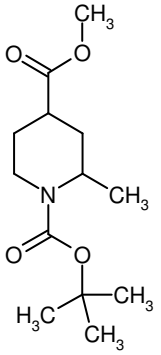
Una solución de (+)-*cis*- 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo (21,15 g, 72,60 mmol) en etanol (250 ml) se trató con paladio sobre carbón 10% (1,54 g, 1,45 mmol) bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal y temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y el material filtrado se evaporó y se secó bajo vacío

para dar el compuesto del título (11,42 g, 95% del rendimiento teórico).

LC–MS (MCW–ZQ3–EXT–B): Rt = 1,10 min, MS (ESIPos): m/z = 158 $[M+H]^+$

Ejemplo 176A

Cis– 2–metilpiperidin–1,4–dicarboxilato de 1–*tert*–butilo 4–metilo



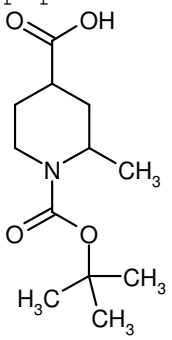
A una solución de *cis*– 2–metilpiperidin–4–carboxilato de metilo obtenido en el ejemplo 175A (11,70 g, 74,42 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) bajo atmósfera de argón se agregó dicarbonato de di–tert–butilo (19,49 g, 89,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó bajo vacío y el producto crudo 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 carbonato ácido de sodio y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó sobre

sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (23,69 g, 90% del rendimiento teórico, 73% de pureza según RMN). El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS (ESIPos): m/z = 258 $[M+H]^+$

Ejemplo 177A

ácido *cis*-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



A una solución de *cis*- 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de obtenido 1-*tert*-butilo 4-metilo en el ejemplo 176A (23,69 g, 92,06 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (250 ml) y agua (125 ml) se agregó hidróxido de litio (8,82 g, 368,24 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó bajo vacío y se diluyó en agua y acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se trató con HCl 1M hasta alcanzarse pH 4 y luego se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del título

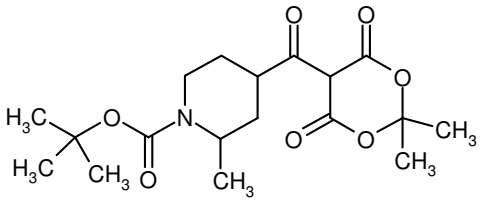
(14,85 g, 66% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,45 min, MS (ESIPos): m/z = 242 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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

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



A una solución de ácido *cis*-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico obtenido 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 agregó 4-dimetilaminopiridina (0,75 g, 6,16 mmol). Luego de enfriar la mezcla a 0 °C, se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,10 g, 5,75 mmol) en porciones y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó en diclorometano y luego se trató con HCl 1M. Luego las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl

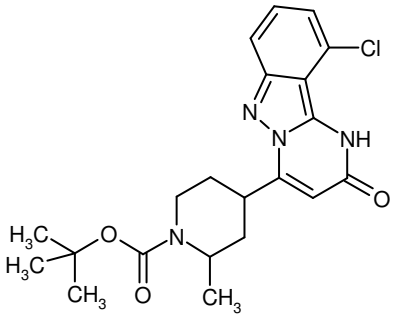
1M, agua y salmuera y finalmente se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del título (1,49 g, 94% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,18 min, MS (ESIPos): m/z = 370 $[M+H]^+$

$[\alpha]^{20}$= +65,33 (aprox. 0,375, metanol) WL=589 nm

Ejemplo 179A

(+)-*Cis*- 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo [isómero cis enantioméricamente puro]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 1A comenzando a partir de 0,26 g (1,48 mmol) de 4-cloro-1*H*-indazol-3-amina y 0,55 g (1,48 mmol) (+)-*cis*- 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo. Luego la mezcla se diluyó con agua y se trató con ácido clorhídrico 1N hasta alcanzarse pH 5 y finalmente se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre

sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y se secó al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se evaporaron y se liofilizó durante la noche. Se observó epimerización obteniendo una mezcla de diasterómeros que se separaron por el Método 5C para dar el compuesto del título, que luego 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 dar el compuesto del título. El material filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Método 1A). Las fracciones con producto combinadas se evaporaron y se liofilizó durante la noche para dar el compuesto del título (65 mg, 10% del rendimiento teórico).

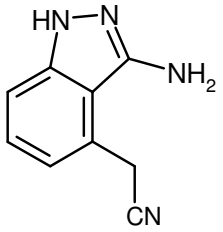
LC-MS (Método 1B): Rt = 1,18 min, MS (ESIPos): m/z = 417 $(M+H)^+$

HPLC (Método 5E): Rt = 7,19 min

$[\alpha]^{20}$= +24,9 (aprox. 0,30, metanol) WL=589 nm

Ejemplo 180A

(3-amino-1H-indazol-4-il)acetonitrilo



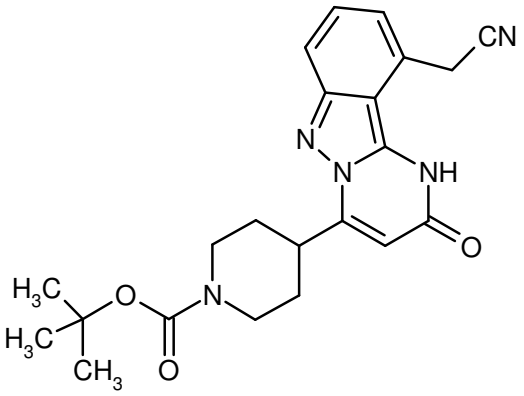
A una solución de 2-(cianometil)-6-

fluorobenzonitrilo (1,00 g, 6,24 mmol) en etanol (12 mL) bajo argón se agregó hidrato de hidrazina (2,38 mL, 25,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío y luego el residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,80 g, 62% del rendimiento teórico, 80% de pureza según LC–MS).

LC–MS (Método 2B): Rt = 1,54 min, MS (ESIPos): m/z = 173 $[M+H]^+$

Ejemplo 181A

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



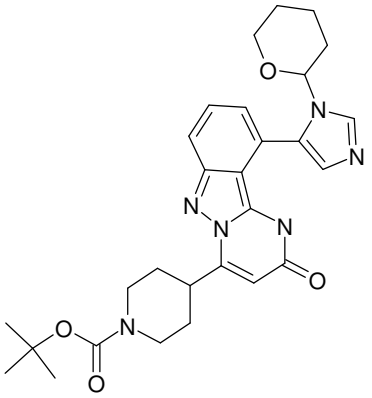
Se disolvió (3–amino–1H–indazol–4–il)acetonitrilo (pureza 80%, 589 mg, 2,74 mmol) y 4–[(2,2–dimetil–4,6–

dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (863 mg, 2,28 mmol) en acetonitrilo (8,6 mL) y se agitó a 60 °C durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-metoxi-2-propanol (8,6 mL). Se agregó 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) por adición de HCl 1N y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y finalmente se purificó mediante HPLC preparativa (Método 2A) para dar el compuesto del título (15 mg, 2% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,02 min, MS (ESIPos): m/z = 408 $[M+H]^+$

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 *tert*-butilo



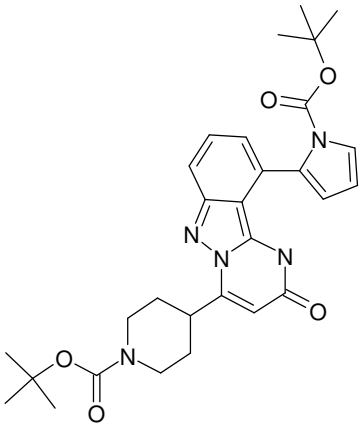
Se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-

carboxilato de *tert*-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) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) y se trató con solución de carbonato de sodio (2M en agua, 0,89 ml). Después de desgasificar la solución se agregó cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (16,4 mg, 0,02 mmol). Luego de agitar a 80°C durante 16 h, la mezcla se separó por HPLC en fase reversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (55,4 mg, 25% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 5B): Rt = 0,84 min, MS (ESIPos): m/z = 519,5 $[M+H]^+$

Ejemplo 183A

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



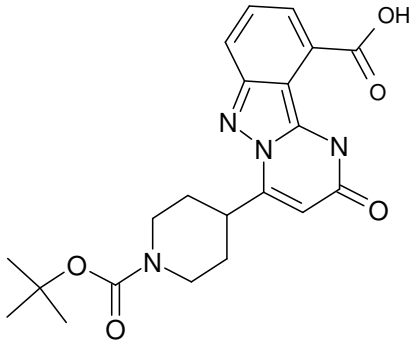
Se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-

dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) y ácido [1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]borónico (142 mg, 0,67 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) y se trató con solución de carbonato de sodio (2M en agua, 0,89 ml). Después de desgasificar la solución se agregó cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (16,4 mg, 0,02 mmol). Luego de agitar a 80°C durante 16 h, la mezcla se separó por HPLC en fase reversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (149 mg, 61% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 5B): Rt = 1,26 min, MS (ESIPos): m/z = 534,5 $[M+H]^+$

Ejemplo 184A

ácido 4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carboxílico



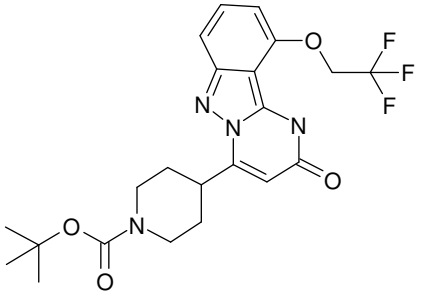
Se disolvió 4-(10-ciano-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 78A) (200 mg, 0,51

mmol) y solución de hidróxido de sodio (2M en agua, 25 ml, 50,8 mol) en agua (5 ml) y etanol (40 ml). Luego de agitar a 100 °C durante 4 h y 2 d a temperatura ambiente, la mezcla se procesó 3x con acetato de etilo y solución de ácido cítrico (10% en agua). Las fases orgánicas se lavaron con agua y se secó con sulfato de sodio. El secado al vacío dio el compuesto del título (187 mg, 84% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 5B): Rt = 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 *tert*-butilo



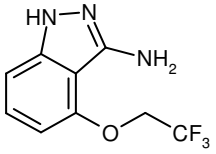
Se disolvió 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (338 mg, 0,95 mmol, 1,1 eq) y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2*H*-indazol-3-amina (200 mg, 0,86 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (15 mL) y se sometió a reflujo durante 3 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 1-

metoxi-2-propanol (15 mL). Se agregó 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 HPLC en fase reversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1 % ácido fórmico) dio el compuesto del título (190 mg, 47% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,04 min, MS (ESIPos): m/z = 467 $[M+H]^+$

Ejemplo 186A

4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1*H*-indazol-3-amina



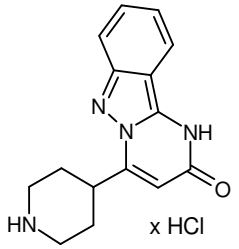
A una solución de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 4,56 mmol, 1 eq) en etanol (30 mL) se agregó hidrato de hidrazina (0,88 mL, 18 mmol, 4 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se calentó a 70°C durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo obtenido se purificó por HPLC en fase reversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1 % trifluoro ácido acético) para dar el compuesto del título (430 mg, 35% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 7B): Rt = 1,89 min, MS (ESIPos): m/z = 232 $[M+H]^+$

Preparación de ejemplos de compuestos:

Ejemplo 1

clorhidrato de 4-(Piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



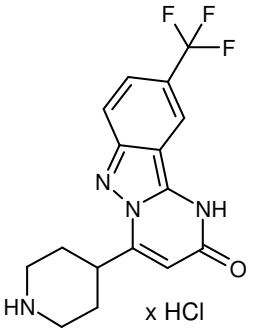
Se disolvió 4-(4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 4,07 mmol) en HCl en dioxano 4N (10 mL) y metanol (5 mL) y se irradió con ultrasonido durante 5 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (50 ml) y metanol (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (1,35 g, 92% de pureza, 4,07 mmol, 100% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,19 min, MS (ESIPos): m/z = 269 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 7,57 (d, 2H), 7,41 (tipo d, 2H), 7,00 (tipo quint, 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(1*H*)-ona



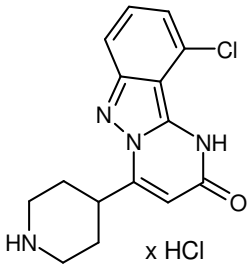
Se disolvió 4-[2-oxo-9-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 48,3 mg, 0,111 mmol) en HCl en dioxano 4N (1,2 mL), se agitó durante 5 min y se evaporó al vacío. Se agregó metanol (5 mL) y la solución se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en metanol (0,5 mL) y agua (2 mL) y luego se liofilizó para dar el compuesto del título (38,7 mg, 94% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,65 min, MS (ESIPos): m/z = 337 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,55 (br. S, 1H), 8,91 (s ancho, 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(1*H*)-ona



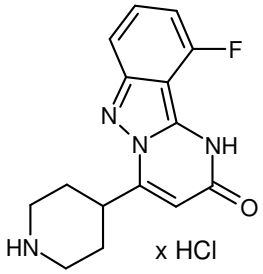
Se disolvió 4-(10-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 47,3 mg, 0,12 mmol) en HCl en dioxano 4N (1,3 mL), se agitó durante 5 min y se evaporó al vacío. Se agregó metanol (5 mL) y la solución se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en metanol (0,5 mL) y agua (2 mL) y luego se liofilizó para dar el compuesto del título (40,5 mg, 0,12 mmol, 100% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,36 min, MS (ESIPos): m/z = 303 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



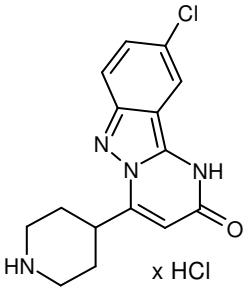
Se disolvió 4-(10-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,21 mmol) en HCl en dioxano 4N (1 mL) y metanol (1 mL) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (64 mg, 95% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,24 min, MS (ESIPos): m/z = 287 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 9-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



Se disolvió 4-(9-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 26,5 mg, 0,066 mmol) en HCl

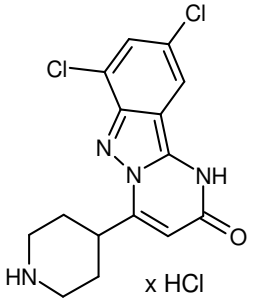
en dioxano 4N (1 mL), se agitó durante 1 min y se evaporó al vacío. Se agregó metanol (5 mL) y la solución se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en metanol (0,5 mL) y agua (2 mL) y luego se liofilizó para dar el compuesto del título (24 mg, 0,07 mmol, 100% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,59 min, MS (ESIPos): m/z = 303 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 7,9-dicloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



Se disolvió 4-(8,10-dicloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15,5 mg, 0,035 mmol) en HCl en dioxano 4N (0,9 mL) y metanol (0,1 mL), se agitó durante 30 min y se evaporó al vacío. Se agregó metanol (5 mL cada uno) y la solución se evaporó dos veces para dar el compuesto del título (13,4 mg, 0,04 mmol, 100%

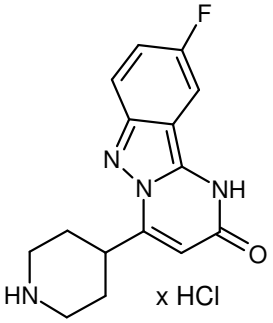
del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,61 min, MS (ESIPos): m/z = 337 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + TFA): δ = 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(1*H*)-ona



Se disolvió 4-(9-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (59 mg, 0,153 mmol) en HCl en dioxano 4N (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 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (53 mg, 92% de pureza, 99% del rendimiento teórico).

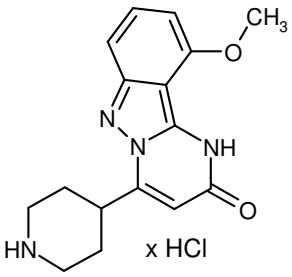
LC-MS (Método 2B): Rt = 1,29 min, MS (ESIPos): m/z

= 287 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



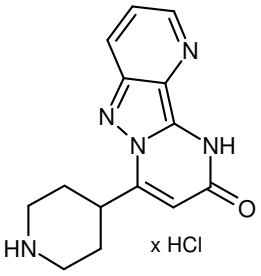
Se disolvió 4-(10-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,30 mmol) en HCl en dioxano 4N (2 mL) y metanol (2 mL) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL) y se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (102 mg, 98% de pureza, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,27 min, MS (ESIPos): m/z = 299 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(10*H*)-ona



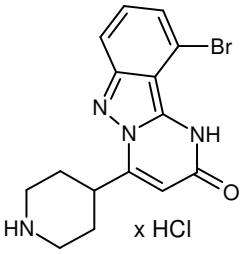
Se disolvió 4-(9-oxo-9,10-dihidropirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (16 mg, 0,04 mmol) en HCl en dioxano 4N (1 mL) y metanol (1 mL) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL) y se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (16 mg, 92% de pureza, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,07 min, MS (ESIPos): m/z = 270 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 10-Bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



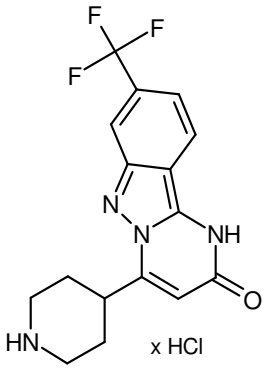
Se disolvió 4-(10-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,425 mmol) en HCl en dioxano 4N (4 mL) y metanol (4 mL) y se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (5 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (175 mg, 93% de pureza, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,44 min, MS (ESIPos): m/z = 347/349 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-8-(trifluorometil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



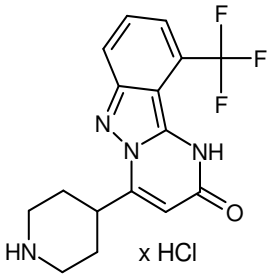
Se disolvió 4-[2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (353 mg, 0,810 mmol) en metanol (8 mL), se agregó HCl en dioxano 4N (8 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (5 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (231 mg, 76% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,61 min, MS (ESIPos): m/z = 337 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



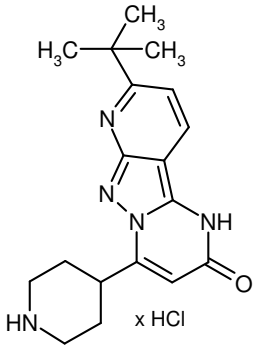
Se disolvió 4-(10-(trifluorometil)-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (103 mg, 0,237 mmol) en metanol (4 mL), se agregó HCl en dioxano 4N (4 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con metanol (3 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (90,6 mg, 97% de pureza, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,55 min, MS (ESIPos): m/z = 337 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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-*tert*-butil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1*H*)-ona



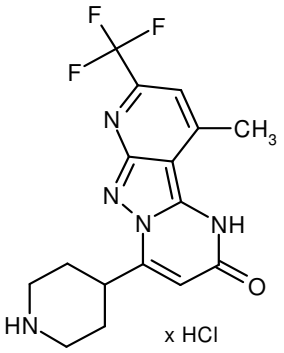
Se disolvió 4-(8-*tert*-butil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (64 mg, 0,152 mmol) en metanol (2 mL), se agregó HCl en dioxano 4N (2 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La solución amarilla resultante se evaporó y el residuo se trituró con 4 mL de dioxano/metanol (20:1), se filtró y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (51,4 mg, 90% de pureza, 76% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,57 min, MS (ESIPos): m/z = 326 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



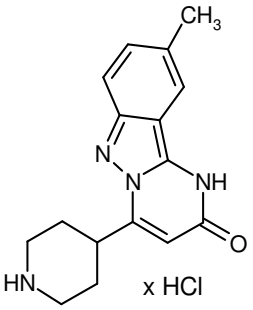
Se disolvió 4-(8-(trifluorometil)-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,233 mmol) en metanol (2 mL), se agregó HCl en dioxano 4N (2 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (5 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (71,8 mg, 72% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,59 min, MS (ESIPos): m/z = 352 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 7,49 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,85 (tipo dt, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,50 (d, 2H), 2,05 (qm, 2H).

Ejemplo 15

clorhidrato de 9-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



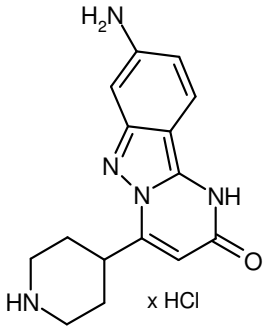
Se disolvió 4-(9-metil-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,34 mmol) en metanol (2 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (2 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (108 mg, 98% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,55 min, MS (ESIPos): m/z = 283 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 8-Amino-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



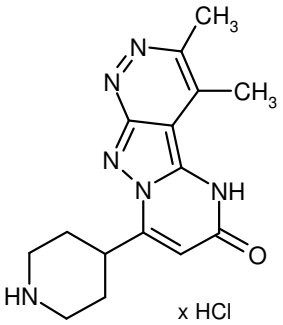
Se disolvió 4-(8-amino-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (23 mg, 0,06 mmol) en metanol (0,5 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (0,5 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (14 mg, 64% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,18 min, MS (ESIPos): m/z = 284 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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

clorhidrato de 3,4-dimetil-8-(piperidin-4-il)pirimido[1',2':1,5]pirazolo[3,4-c]piridazin-6(5*H*)-ona



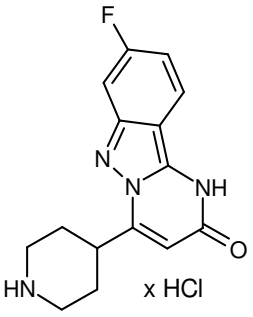
Se disolvió 4-(3,4-dimetil-8-oxo-5,8-dihidropirimido[1',2':1,5]pirazolo[3,4-c]piridazin-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (55 mg, 0,128 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (43,6 mg, 85% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,12 min, MS (ESIPos): m/z = 299 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Ejemplo 18

clorhidrato de 8-fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



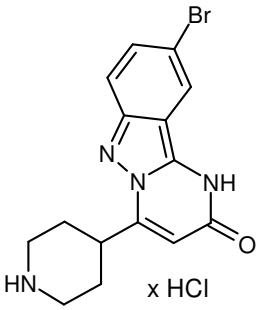
Se disolvió 4-(8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (57,1 mg, 0,148 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 ml) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (40,3 mg, 84% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,30 min, MS (ESIPos): m/z = 287 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 9-bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



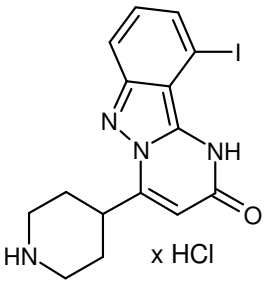
Se disolvió 4-(9-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,067 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, el residuo se lavó con metanol (0,5 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (11 mg, 42% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,48 min, MS (ESIPos): m/z = 347/349 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 10-iodo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



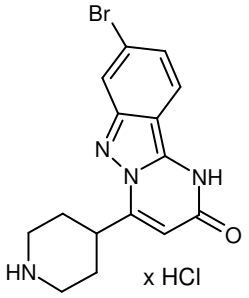
Se disolvió 4-(10-iodo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (43 mg, 0,087 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (34 mg, 90% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,52 min, MS (ESIPos): m/z = 395 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



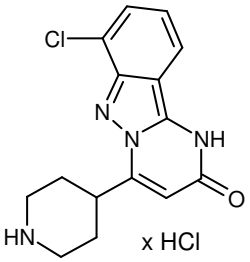
Se disolvió 4-(8-bromo-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,190 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (58 mg, 78% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,50 min, MS (ESIPos): m/z = 347/349 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



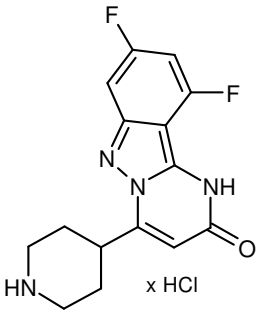
Se suspendió 4-(7-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,186 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 30 min. La suspensión amarilla resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con 2 mL de dioxano/metanol (1:1) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (60 mg, 95% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,41 min, MS (ESIPos): m/z = 303 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,49 (s ancho, 1H), 8,80 (s ancho, 1H), 8,56 (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,53(d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,28 (s ancho, 1H), 3,81 (s ancho, 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(1*H*)-ona



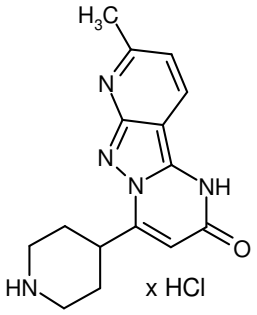
Se suspendió 4-(8,10-difluoro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26 mg, 0,064 mmol) en metanol (0,5 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (0,5 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 30 min. La suspensión amarilla resultante se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (13 mg, 95% de pureza, 57% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,36 min, MS (ESIPos): m/z = 305 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,79 (s ancho, 1H), 8,91 (d ancho, 1H), 8,74 (d ancho, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,87 (dt, 1H), 6,66 (s ancho, 1H), 3,85 (t ancho, 1H), 3,44 (d, 2H), 3,18 (dd, 2H), 2,31 (d, 2H), 1,94 (dm, 2H).

Ejemplo 24

clorhidrato de 8-Metil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1*H*)-ona



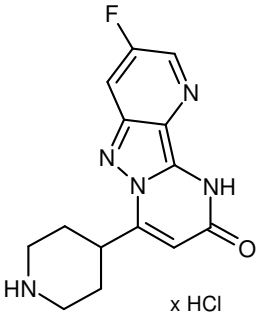
Se disolvió 4-(8-metil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,130 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (43 mg, 93% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,12 min, MS (ESIPos): m/z = 284 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Ejemplo 25

clorhidrato de 3-fluoro-7-(piperidin-4-il)pirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-9(10*H*)-ona



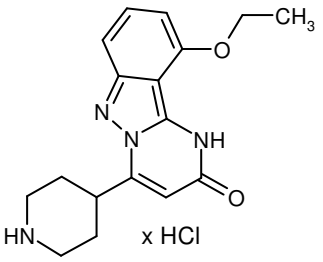
Se disolvió 4-(3-fluoro-9-oxo-9,10-dihidropirido[3',2':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50,9 mg, 0,131 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (38,9 mg, 82% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,19 min, MS (ESIPos): m/z = 270 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 10-etoxi-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



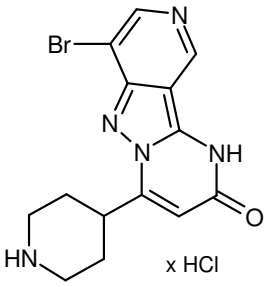
Se disolvió 4-(10-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (135 mg, 0,327 mmol) en metanol (2,5 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (2,5 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (120 mg, 95% de pureza, 0,33 mmol, 100% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,40 min, MS (ESIPos): m/z = 313 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Ejemplo 27

clorhidrato de 7-bromo-4-(piperidin-4-il)pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1*H*)-ona



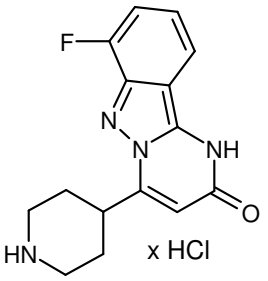
Se disolvió 4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,235 mmol) en metanol (2 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (2 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL), se filtró, el residuo se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (90 mg, 91% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,18 min, MS (ESIPos): m/z = 350 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,88 (s ancho, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,02 (s ancho, 1H), 8,92 (s ancho, 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(1*H*)-ona



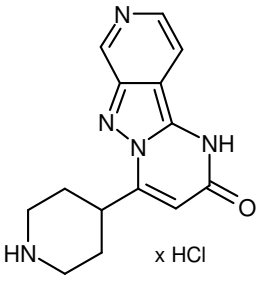
Se disolvió 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (82,6 mg, 0,214 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40°C. La solución resultante se evaporó al vacío y se trituró con dioxano (2 mL), se filtró, y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (69,4 mg, 0,21 mmol, 100% del rendimiento teórico) como una sal clorhidrato amarillenta.

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,30 min, MS (ESIPos): m/z = 287 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



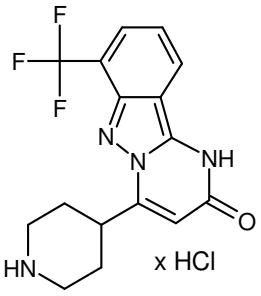
Se disolvió 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80,0 mg, 75% de pureza, 0,152 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40°C. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL), se filtró, y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (42,4 mg, 79% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,04 min, MS (ESIPos): m/z = 270 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



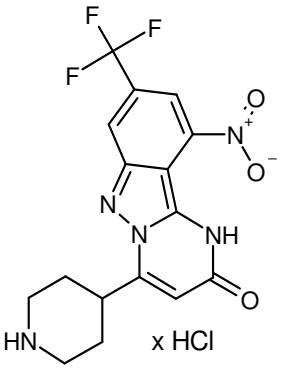
Se disolvió 4-[2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (109 mg, 0,249 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (2 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40°C. La solución resultante se evaporó al vacío y se trituró con dioxano (2 mL), se filtró, y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (86 mg, 91% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,62 min, MS (ESIPos): m/z = 337 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 10-nitro-4-(piperidin-4-il)-8-(trifluorometil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



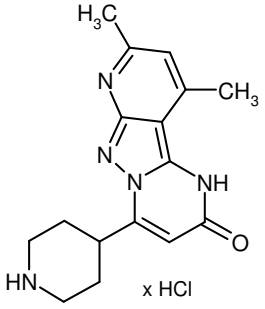
Se disolvió 4-[10-nitro-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,166 mmol) en metanol (1,3 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1,3 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con dioxano (2 mL), se filtró, y se secó durante 16 h a 50°C al vacío. El producto crudo producto was nuevamente se disolvió en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se evaporó al vacío. Se agregó metanol (5 mL) y la solución se evaporó al vacío. Se agregó metanol (5 mL) y la solución se evaporó al vacío nuevamente para dar el compuesto del título (40 mg, 58% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,71 min, MS (ESIPos): m/z = 382 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



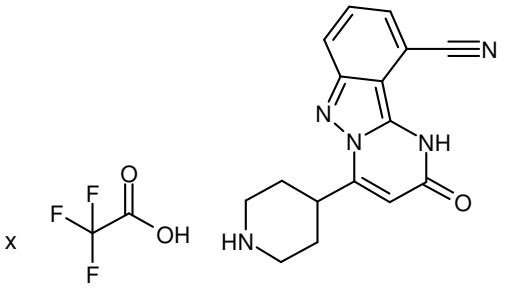
Se disolvió 4-(8,10-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (79,6 mg, 0,200 mmol) en metanol (2 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (2 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con metanol (2 mL), se filtró, se lavó con metanol (3 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (65,2 mg, 88% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,39 min, MS (ESIPos): m/z = 298 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

trifluoroacetato de 2-oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carbonitrilo



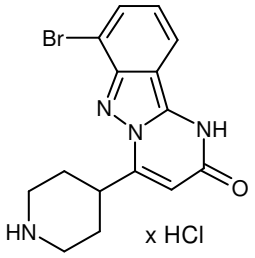
A 4-(10-ciano-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (22 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (2 mL) se agregó TFA (0,1 mL) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se evaporó al vacío, se disolvió en agua (15 mL) y se liofilizó para dar el compuesto del título (20 mg, 86% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,34 min, MS (ESIPos): m/z = 294 $[M+H-xTFA]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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

clorhidrato de 7-bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



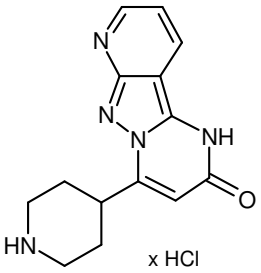
Se disolvió 4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50,8 mg, 0,114 mmol) en metanol (1,5 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1,5 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (40,8 mg, 94% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,52 min, MS (ESIPos): m/z = 347 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Ejemplo 35

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1*H*)-ona



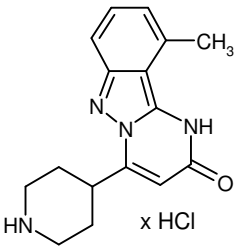
Se disolvió 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,9 mg, 0,087 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40°C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (5,7 mg, 18% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 0,97 min, MS (ESIPos): m/z = 270 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Ejemplo 36

clorhidrato de 10-metil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



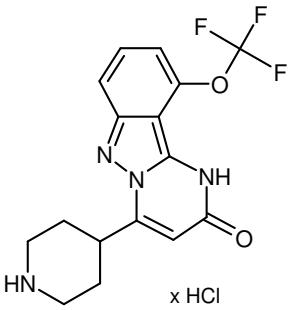
Se disolvió 4-(10-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (54,1 mg, 0,141 mmol) en metanol (1 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (1 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40°C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (39,7 mg, 88% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,35 min, MS (ESIPos): m/z = 283 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Ejemplo 37

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(trifluorometoxi)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



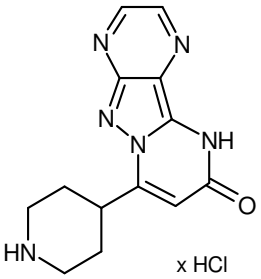
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(trifluorometoxi)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (52,3 mg, 0,116 mmol) en metanol (2 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (2 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40°C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (43,8 mg, 93% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,60 min, MS (ESIPos): m/z = 353 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 7,47-7,41 (m, 2H), 6,94 (s ancho, 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

clorhidrato de 7-(piperidin-4-il)pirazino[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-9(10*H*)-ona



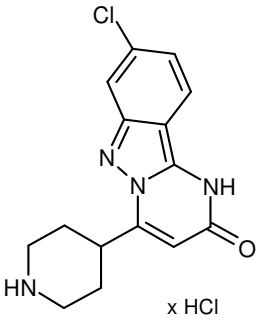
Se disolvió 4-(9-oxo-9,10-dihidropirazino[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (78,2 mg, 0,211 mmol) en metanol (2 mL). Se agregó HCl en dioxano 4N (2 mL) y la mezcla se irradió con ultrasonido durante 15 min a 40°C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con dioxano (2 mL) y se secó durante 16 h a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (43,8 mg, 93% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 0,87 min, MS (ESIPos): m/z = 271 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ =8,71 (s ancho, 1H), 8,52 (s ancho, 1H), 6,55 (s ancho, 1H), 3,90-3,56 (m, 3H), 3,35 (s ancho, 2H), 2,49 (s ancho, 2H), 2,04 (s ancho, 2H).

Ejemplo 39

clorhidrato de 8-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona

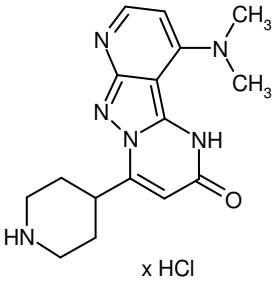


Se disolvió 4-(8-cloro-4-oxo-1,4-dihidropirimido[1,2-b]indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 2,1 mg, 0,005 mmol) en HCl en dioxano 4N (1 mL), se agitó durante 1 min y se evaporó al vacío. Se agregó metanol (5 mL) y la solución se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en metanol (0,5 mL) y agua (2 mL) y luego se liofilizó para dar el compuesto del título (2,0 mg, 0,005 mmol, 100% del rendimiento teórico).

^{1}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(1*H*)-ona



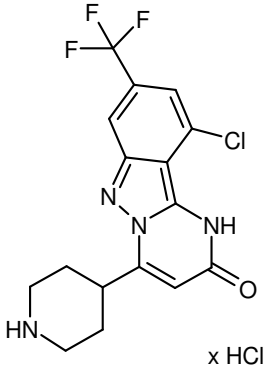
Una solución de 4-[10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8 mg, 0,02 mmol) en metanol (0,06 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,06 ml) y la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (3,8 mg, 49% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,21 min, MS (ESIPos): m/z = 313 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}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(1*H*)-ona



Una solución de 4-[10-cloro-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-

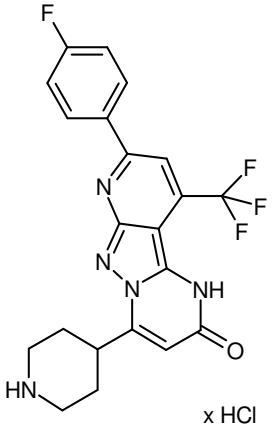
il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (83 mg, 0,18 mmol) en metanol (0,51 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,51 ml) y la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (40 mg, 54% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,67 min, MS (ESIPos): m/z = 371[M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,75 (s ancho, 1H), 9,06 (s ancho, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,87 (s ancho, 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(1*H*)-ona



Una solución de 4-[8-(4-fluorofenil)-2-oxo-10-(trifluorometil)-1,2-

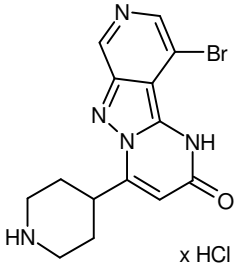
dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8 mg, 0,09 mmol) en metanol (0,26 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,26 ml) y la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío (21 mg, 49% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,74 min, MS (ESIPos): m/z = 432 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,75 (s ancho, 1H), 8,50 (s ancho, 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

clorhidrato de 10-bromo-4-(piperidin-4-il)pirido[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1*H*)-ona



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 *tert*-butilo (164 mg, 0,37 mmol) en metanol (3,0 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (3,0 ml) y luego la mezcla de reacción se sonicó a temperatura ambiente durante 15 min. El precipitado

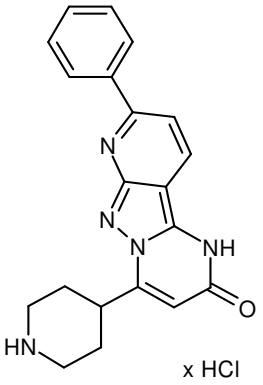
resultante se filtró, se lavó con dioxano y se secó bajo vacío 16 h a 50 °C para dar el compuesto del título (143 mg, 91% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,33 min, MS (ESIPos): m/z = 350 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,24 (s, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 8,91 (s ancho, 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

clorhidrato de 8-fenil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1*H*)-ona



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 *tert*-butilo (91 mg, 0,20 mmol) en metanol (0,59 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,59 ml) y luego la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (68 mg, 90% del

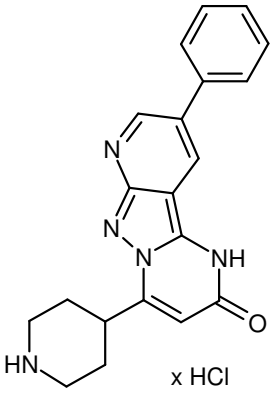
rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,55 min, MS (ESIPos): m/z = 346 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,77 (s ancho, 1H), 8,57 (s ancho, 1H), 8,46 (d. 1H), 8,20 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 6,34 (s ancho, 1H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,19 (dd, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,94 (dd, 1H).

Ejemplo 45

clorhidrato de 9-fenil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1*H*)-ona



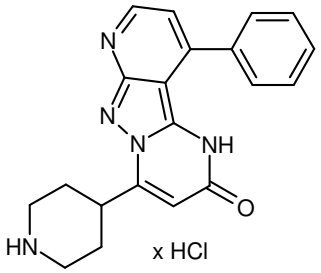
Una suspensión de 4-(2-oxo-9-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (57 mg, 0,13 mmol) en metanol (0,37 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,37 ml) y luego la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (45 mg, 93% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,54 min, MS (ESIPos): m/z = 346 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,08 (d, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 8,75 (s ancho, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (dd, 2H), 7,42 (dd, 1H), 6,43 (s ancho, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,20 (dd, 2H), 2,32 (d, 2H), 1,96 (dd, 2H).

Ejemplo 46

clorhidrato de 10-fenil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1*H*)-ona



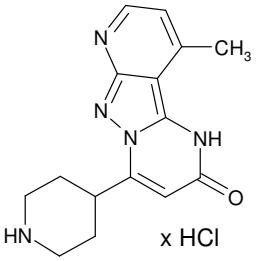
Una suspensión de 4-(2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (39 mg, 0,09 mmol) en metanol (0,25 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,25 ml) y luego la mezcla de reacción se dejó sin agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (32 mg, 97% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,5 min, MS (ESIPos): m/z = 346 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 10-metil-4-(piperidin-4-il)pirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2(1H)-ona



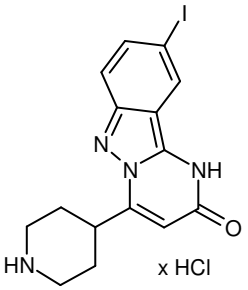
Una suspensión de 4-(10-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,11 mmol) en metanol (0,30 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,30 ml) y luego la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (27 mg , 81% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,14 min, MS (ESIPos): m/z = 284 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 9-iodo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



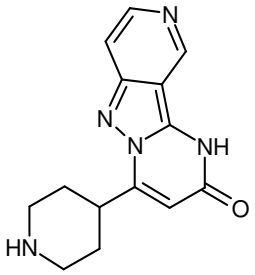
Una suspensión de 4-(9-iodo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (83 mg, 0,17 mmol) en metanol (0,48 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,48 ml) y luego la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título: 77 mg (100% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,59 min, MS (ESIPos): m/z = 395 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, TFA): δ = 8,85 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (s ancho, 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(1*H*)-ona



Una suspensión del compuesto 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,27 mmol) en metanol (0,78 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,78 ml) y luego la mezcla de reacción se dejó sin agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío. El sólido se diluyó en una pequeña cantidad de agua y se trató con amoníaco. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (24 mg, 33% del rendimiento teórico).

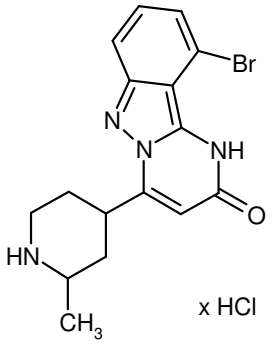
LC-MS (Método 2B): Rt = 1,03 min, MS (ESIPos): m/z = 270 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, TFA): δ = 9,98 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,91 (s ancho, 1H), 7,51 (s ancho, 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

clorhidrato de (-)-*trans*-10-bromo-4-(2-

metilpiperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



Una suspensión de 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 74A, isómero trans enantioméricamente puro) (1,07 g, 2,32 mmol) en metanol (11,0 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (11,0 ml). La mezcla de reacción se sonicó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el producto crudo se agitó en una mezcla de dioxano/metanol 1/1. El sólido se filtró, se lavó con dioxano y se secó durante la noche bajo vacío a 70 °C. Luego el sólido se disolvió en agua y se liofilizó durante la noche para dar el compuesto del título (373 mg, 40% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,58 min, MS (ESIPos): m/z = 363 $[M+H-xHCl]^+$

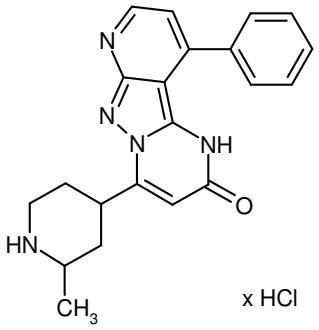
$[\alpha]^{20}$= -13,16 (aprox. 0,380, metanol) WL=436 nm

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,40 (s ancho, 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(1*H*)-ona



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 *tert*-butilo (Ejemplo 76A, isómero trans enantioméricamente puro) (73 mg, 0,16 mmol) en metanol (0,46 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,46 ml). La mezcla de reacción se dejó sin agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con dioxano y finalmente se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (48 mg, 77% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 0,50 min, MS (ESIPos): m/z = 360 $[M+H-xHCl]^+$

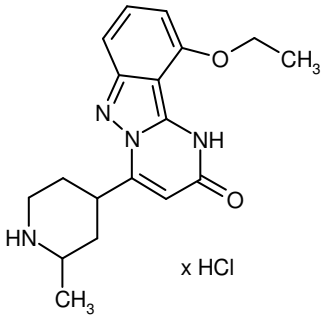
$[\alpha]^{20}$= –26,80 (aprox. 0,49, metanol) WL=589 nm

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,21 (s ancho, 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(1*H*)-ona



Una suspensión de 4-(10-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 75A, isómero trans enantioméricamente puro) (90mg, 0,21 mmol) en metanol (0,61 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,61 ml). La mezcla de reacción se dejó sin agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y el residuo se sonicó en dioxano. La sal se filtró, se lavó con dioxano y se secó durante la noche bajo vacío para dar el compuesto del título (66 mg, 85% del rendimiento teórico).

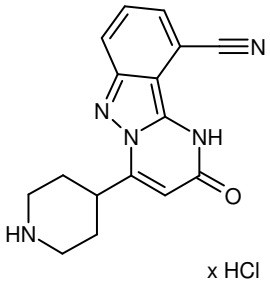
LC–MS (Método 1B): Rt = 0,54 min, MS (ESIPos): m/z = 327 $[M+H-xHCl]^+$

$[\alpha]^{20}$= –6,420 (aprox. 0,405 , metanol) WL=578 nm

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,00 (s ancho, 1H), 8,71 (s ancho, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,74-3,65 (s ancho, 1H), 3,35-3,19 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,40 (d, 3H).

Ejemplo 53

clorhidrato de 2-oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carbonitrilo



Se disolvió 4-(10-ciano-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 2,0 mL, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (275 mg, 92% del rendimiento teórico).

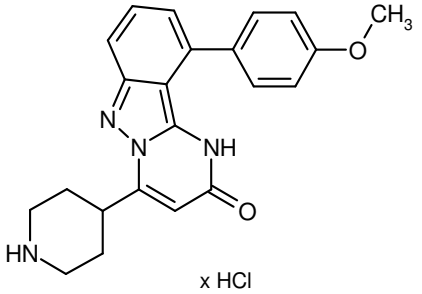
LC-MS (Método 1B): Rt = 0,46 min, MS (ESIPos): m/z = 294 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,65 (s ancho, 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

clorhidrato de 10-(4-metoxifenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



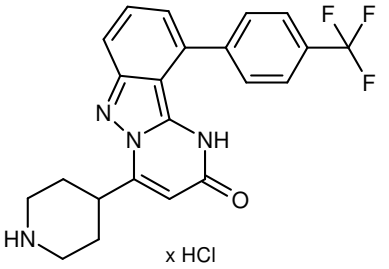
Se disolvió 4-[10-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (312 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,6 mL, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para dar el compuesto del título (244 mg, 78% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,70 min, MS (ESIPos): m/z = 375 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (s ancho, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (d, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,36 (d, 2H), 1,98 (d, 2H).

Ejemplo 55

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-[4-(trifluorometil)fenil]pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



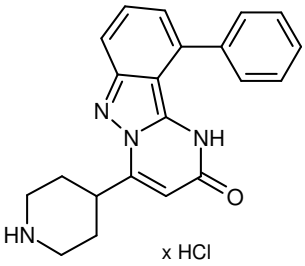
Se disolvió 4-{2-oxo-10-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,9 mL, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para dar el compuesto del título (144 mg, 84% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,80 min, MS (ESIPos): m/z = 413 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (s ancho, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,36 (d, 2H), 1,99 (dd, 2H).

Ejemplo 56

clorhidrato de 10-fenil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



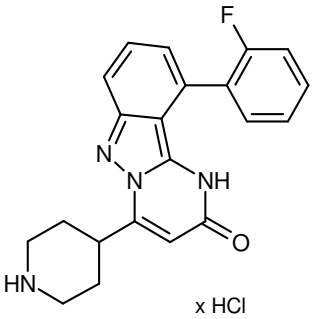
Se disolvió 4-(2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (470 mg, 1,06 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 2,6 mL, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para dar el compuesto del título (375 mg, 85% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,69 min, MS (ESIPos): m/z = 345 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,07 (s ancho., 2H), 7,83-7,59 (m, 3H), 7,58-7,33 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,66 (s ancho., 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

clorhidrato de 10-(2-fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



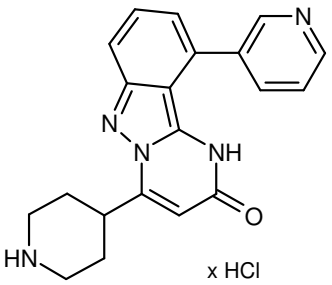
Se disolvió 4-[10-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (590 mg, 1,28 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 3,2 mL, 12,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para dar el compuesto del título (501 mg, 90% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,62 min, MS (ESIPos): m/z = 363 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,02 (s ancho., 2H), 7,69 (d, 1H), 7,61-7,44 (m, 3H), 7,40-7,23 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,67 (s ancho., 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

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(piridin-3-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



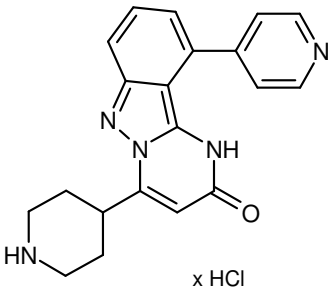
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(piridin-3-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 1,01 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 2,5 mL, 10,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y éter dietílico para dar el compuesto del título (349 mg, 83% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,36 min, MS (ESIPos): m/z = 346 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,27 (s, 1H), 9,06 (s ancho., 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 (s ancho, 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)

Ejemplo 59

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(piridin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



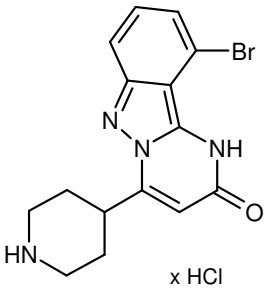
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(piridin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (33 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,3 mL, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano. El residuo se disolvió en metanol y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (30 mg, 97% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,25 min, MS (ESIPos): m/z = 346 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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)

Ejemplo 60

clorhidrato de 10-bromo-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



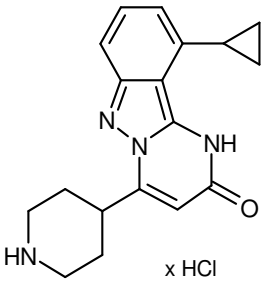
Se disolvió 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (860 mg, 1,92 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 4,8 mL, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (805 mg, 100% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 3B): Rt = 1,40 min, MS (ESIPos): m/z = 349 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,97-8,65 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,75 (s ancho, 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(1*H*)-ona



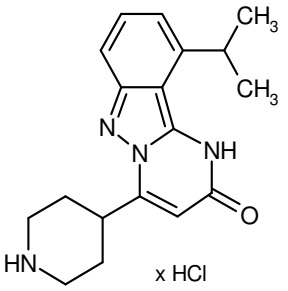
Se disolvió 4-(10-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,15 mL, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (22 mg, 94% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,57 min, MS (ESIPos): m/z = 309 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



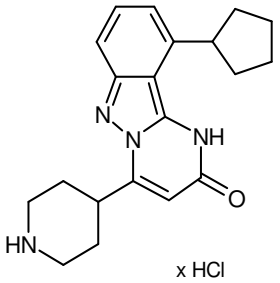
Se disolvió 4-(10-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (33 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,2 mL, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (30 mg, 97% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,63 min, MS (ESIPos): m/z = 311 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,01-8,67 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,66 (s ancho, 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(1*H*)-ona



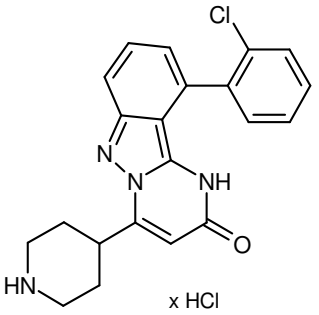
Se disolvió 4-(10-ciclopentil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (23 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,1 mL, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (21 mg, 97% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,68 min, MS (ESIPos): m/z = 337 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,94-8,80 (m, 1H), 8,78-8,57 (m, 1H), 7,47-7,32 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,64 (s ancho, 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)

Ejemplo 64

clorhidrato de 10-(2-clorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



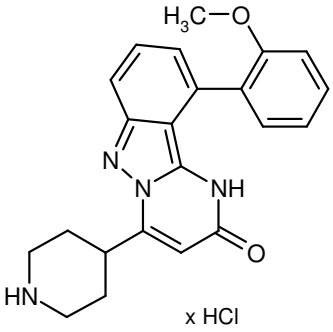
Se disolvió 4-[10-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,6 mL, 6,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (220 mg, 78% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,70 min, MS (ESIPos): m/z = 379 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (s ancho., 1H), 3,95 (t, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,01 (d, 2H).

Ejemplo 65

clorhidrato de 10-(2-metoxifenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



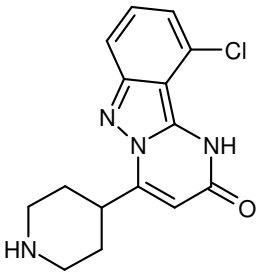
Se disolvió 4-[10-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,1 mL, 4,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (22 mg, 12% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,66 min, MS (ESIPos): m/z = 375 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 7,51 (s ancho., 3H), 7,29-6,96 (m, 3H), 6,83 (s ancho., 1H), 6,35 (s ancho., 1H), 3,33 (s ancho., 2H), 2,43 (s ancho., 2H), 1,99 (s ancho., 2H)

Ejemplo 66

10-Cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



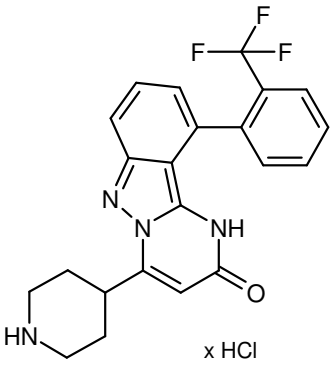
Se disolvió clorhidrato de 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona (4,00 g, 11,8 mmol) en ácido clorhídrico (1,0 M en agua) y se trató con solución de hidróxido de sodio (1,0 M en agua). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (3,05 g, 85% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,47 min, MS (ESIPos): m/z = 303 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DCOOD): δ = 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(1*H*)-ona



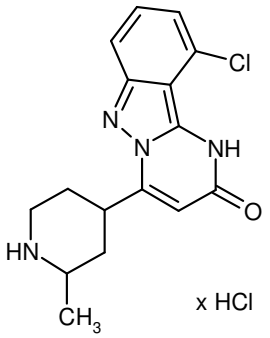
Se disolvió 4-{2-oxo-10-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,0 mL, 3,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (102 mg, 54% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,73 min, MS (ESIPos): m/z = 413 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 7,95 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 6,90 (s ancho, 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(1*H*)-ona



Una suspensión de 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 49A, isómero trans enantioméricamente puro) (270 mg, 0,65 mmol) en metanol (1,8 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (1,8 ml). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente sin agitación durante 16 h. La mezcla se evaporó y el producto crudo se agitó en dioxano. El sólido se filtró, se lavó con dioxano y se secó durante la noche bajo vacío a 60 °C. Luego el sólido se disolvió en agua y metanol y se liofilizó durante la noche para dar el compuesto del título (117 mg, 77% del rendimiento teórico).

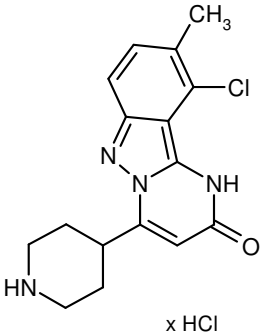
LC-MS (Método 1B): Rt = 0,53 min, MS (ESIPos): m/z = 317 $[M+H-xHCl]^+$

$[\alpha]^{20}$= -3,04 (aprox. 0,46, metanol) WL=589 nm

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,44 (s ancho, 1H), 9,22 (s ancho, 1H), 8,87 (s ancho, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,86 (s ancho, 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(1*H*)-ona



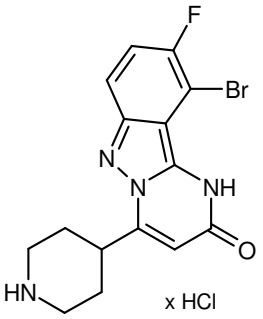
Se disolvió 4-(10-cloro-9-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,53 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,3 mL, 5,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (182 mg, 89% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,52 min, MS (ESIPos): m/z = 317 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,10-8,80 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,64 (s ancho, 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(1*H*)-ona



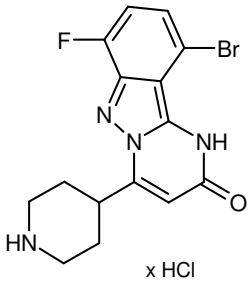
Se disolvió 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (376 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 2,0 mL, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (350 mg, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,51 min, MS (ESIPos): m/z = 365 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,14-8,87 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,78 (s ancho., 1H), 3,44 (d, 2H), 3,18 (d, 2H), 2,33 (d, 2H), 1,99 (d, 2H).

Ejemplo 71

clorhidrato de 10-bromo-7-fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



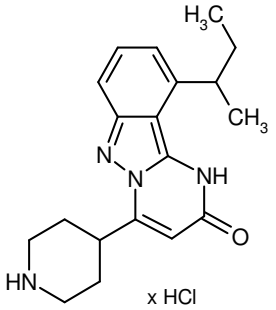
Se disolvió 4-(10-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (424 mg, 0,91 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 2,3 mL, 9,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (330 mg, 83% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,52 min, MS (ESIPos): m/z = 365 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,69-12,49 (m, 1H), 8,91 (s ancho, 1H), 8,70 (s ancho, 1H), 7,32-7,17 (m, 2H), 6,84 (s ancho, 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

clorhidrato de 10-*sec*-butil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



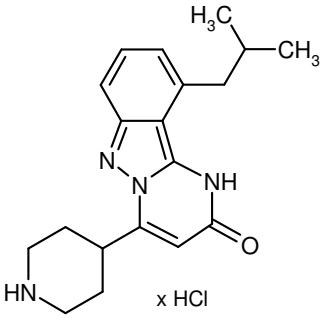
Se disolvió 4-(10-*sec*-butil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (27 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,2 mL, 0,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (26 mg, 100% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,70 min, MS (ESIPos): m/z = 325 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,04-8,93 (m, 1H), 8,91-8,76 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,66 (s ancho, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,22 (s ancho., 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(1*H*)-ona



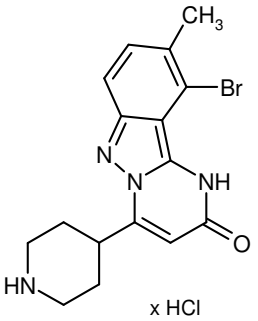
Se disolvió 4-(10-isobutil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (92 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,6 mL, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (85 mg, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,73 min, MS (ESIPos): m/z = 325 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,07-8,80 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,66 (s ancho., 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(1*H*)-ona



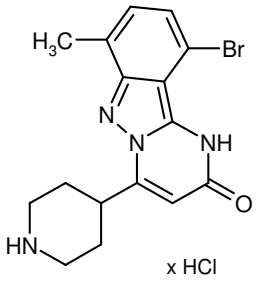
Se trató 4-(10-bromo-9-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,48 mmol) con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 20,0 mL, 80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (184 mg, 97% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,56 min, MS (ESIPos): m/z = 361 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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(1*H*)-ona



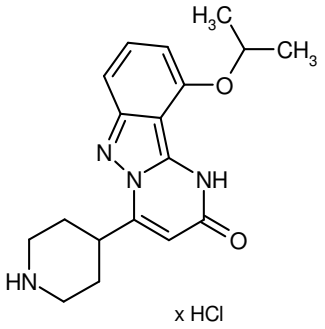
Se trató 4-(10-bromo-7-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,48 mmol) con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 20,0 mL, 80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (145 mg, 76% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,62 min, MS (ESIPos): m/z = 361 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (s ancho., 3H), 2,38 (d, 2H), 2,06-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 76

clorhidrato de 10-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



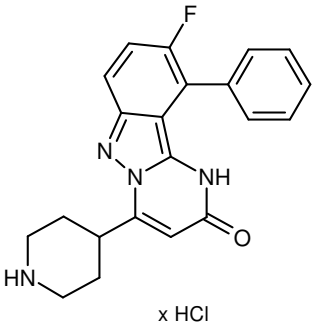
Se disolvió 4-(10-isopropoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (134 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 3,6 mL, 14,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (125 mg, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 1,55 min, MS (ESIPos): m/z = 327 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 9-fluoro-10-fenil-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



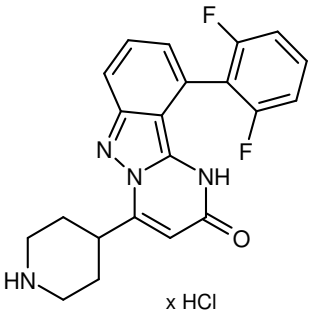
Se disolvió 4-(9-fluoro-2-oxo-10-fenil-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (67 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,6 mL, 6,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (62 mg, 98% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,70 min, MS (ESIPos): m/z = 363 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



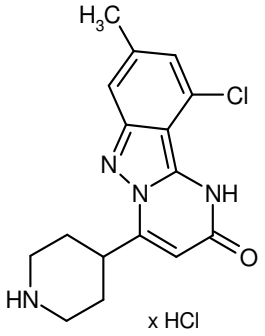
Se trató 4-[10-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,22 mmol) con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 20,0 mL, 80,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (66 mg, 73% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,67 min, MS (ESIPos): m/z = 381 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 7,59 (s ancho, 1H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,09 (s ancho, 2H), 6,89 (s ancho, 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(1*H*)-ona



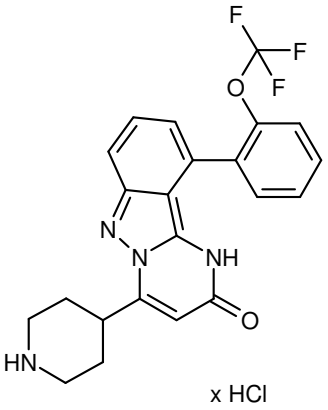
Se disolvió 4-(10-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 8,8 mL, 35,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol y 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (290 mg, 97% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 2B): Rt = 1,50 min, MS (ESIPos): m/z = 317 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



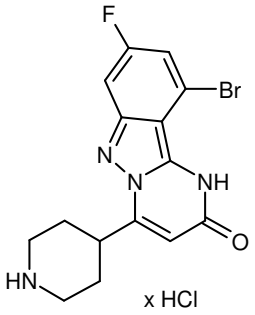
Se disolvió 4-{2-oxo-10-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (107 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 5,0 mL, 20,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (70 mg, 74% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,73 min, MS (ESIPos): m/z = 429 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,81 (s ancho, 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 (s ancho, 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

clorhidrato de 10-bromo-8-fluoro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



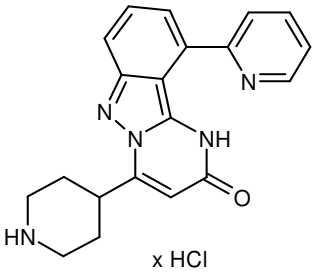
Se disolvió 4-(10-bromo-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (23 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,6 mL, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (21 mg, 97% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,57 min, MS (ESIPos): m/z = 365 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,03-8,75 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,77 (s ancho, 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

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(piridin-2-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



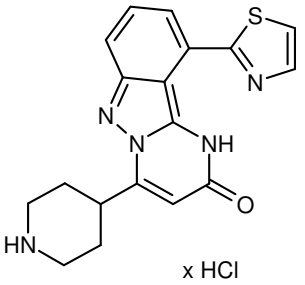
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(piridin-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (339 mg, 0,76 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 3,8 mL, 15,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (306 mg, 96% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,59 min, MS (ESIPos): m/z = 346 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,89 (s ancho., 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

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(1,3-tiazol-2-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



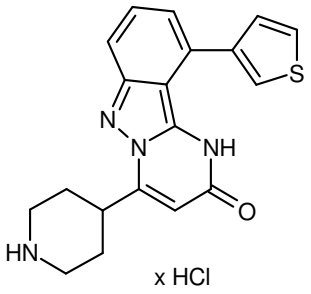
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (279 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 3,8 mL, 15,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (259 mg, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,61 min, MS (ESIPos): m/z = 352 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,64 (s ancho, 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

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(3-tienil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



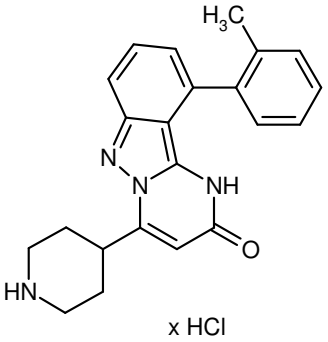
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(3-tienil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (98 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,1 mL, 4,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (34 mg, 40% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,61 min, MS (ESIPos): m/z = 351 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 7,59 (s ancho, 1H), 7,34 (s ancho., 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,05 (s ancho, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,23 (s ancho., 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).

Ejemplo 85

clorhidrato de 10-(2-metilfenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



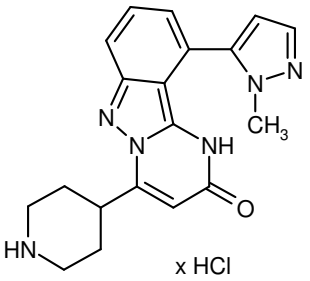
Se disolvió 4-[10-(2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,33 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,6 mL, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (123 mg, 95% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,67 min, MS (ESIPos): m/z = 359 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Ejemplo 86

clorhidrato de 10-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



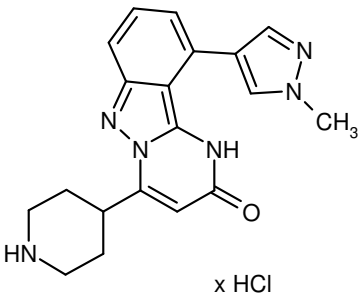
Se disolvió 4-[10-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 3,6 mL, 14,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (110 mg, 92% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,52 min, MS (ESIPos): m/z = 349 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Ejemplo 87

clorhidrato de 10-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



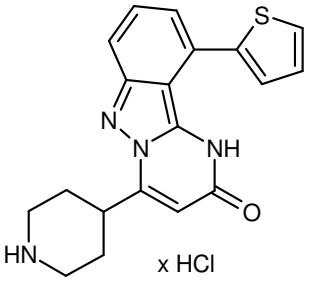
Se disolvió 4-[10-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (121 mg, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 3,1 mL, 12,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (128 mg, 99% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,53 min, MS (ESIPos): m/z = 349 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(2-tienil)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



Se disolvió 4-[2-oxo-10-(2-tienil)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (101 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico

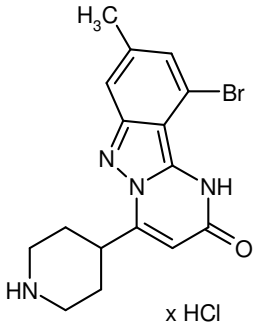
(solución en 1,4-dioxano 4 M, 2,6 mL, 10,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (85 mg, 98% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,66 min, MS (ESIPos): m/z = 351 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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



Se disolvió 4-(10-bromo-8-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (404 mg, 0,88 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 10,0 mL, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (360

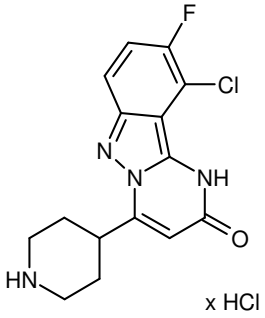
mg, 95% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,60 min, MS (ESIPos): m/z = 361 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



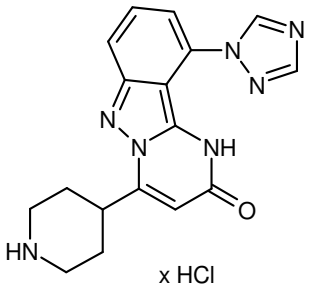
Se disolvió 4-(10-cloro-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (428 mg, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 11,7 mL, 46,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (378 mg, 91% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,55 min, MS (ESIPos): m/z = 321 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



Se disolvió 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 *tert*-butilo (96 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2,2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,55 mL, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto del título (72 mg, 87% del rendimiento teórico).

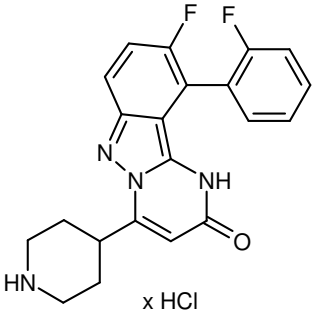
LC-MS (Método 1B): Rt = 0,43 min, MS (ESIPos): m/z = 336 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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(1*H*)-ona



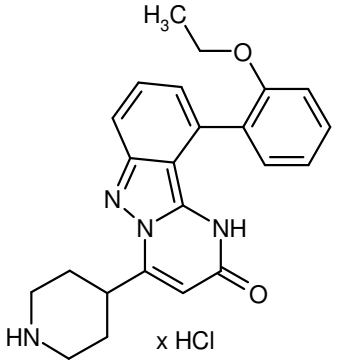
Se disolvió 4-[9-fluoro-10-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (42 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,0 mL, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (36 mg, 86% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 1B): Rt = 0,70 min, MS (ESIPos): m/z = 381 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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

clorhidrato de 10-(2-etoxifenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



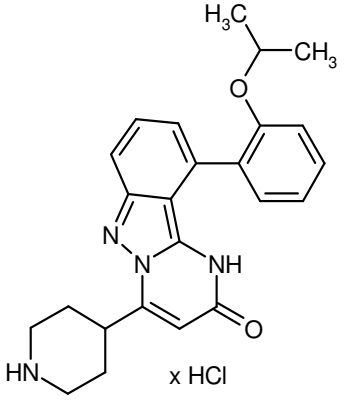
Se disolvió 4-[10-(2-etoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 3,5 mL, 14,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (173 mg).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,68 min, MS (ESIPos): m/z = 389 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (s ancho, 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(1*H*)-ona



Se disolvió 4-[10-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 3,0 mL, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (153 mg).

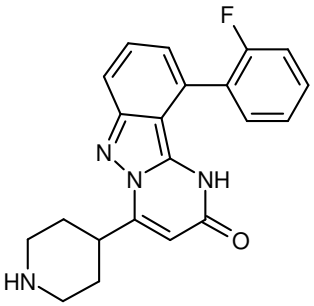
LC-MS (Método 1B): Rt = 0,72 min, MS (ESIPos): m/z = 403 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (s ancho, 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(1*H*)-ona

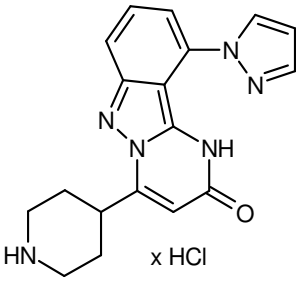


Se disolvió clorhidrato de 10-(2-fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,23 mmol) en ácido clorhídrico (1,0 M en agua) y se trató con solución de hidróxido de sodio (1,0 M en agua). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (35 mg, 42% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,68 min, MS (ESIPos): m/z = 363 $[M+H]^+$

Ejemplo 96

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(1*H*-pirazol-1-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



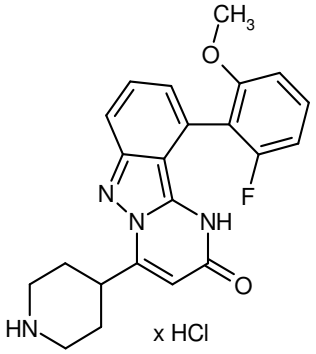
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(1*H*-pirazol-1-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-

carboxilato de *tert*-butilo (380 mg, 0,87 mmol) en 1,4-dioxano (14 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 5,0 mL, 20,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La concentración al vacío seguida por trituración con acetonitrilo dio el compuesto del título (338 mg).

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): 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



Se disolvió 4-[10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (21 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,2 mL, 0,8 mmol). La

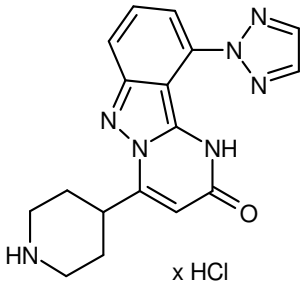
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (18 mg, 96% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,66 min, MS (ESIPos): m/z = 393 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): 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



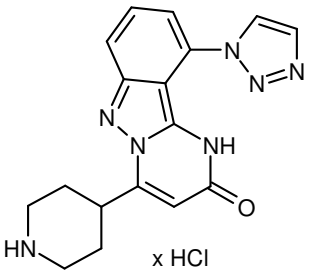
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 1,71 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 8,0 mL, 32,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (730 mg, 96% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,58 min, MS (ESIPos): m/z = 336 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,24 (s ancho, 1H), 8,94 (s ancho, 1H), 8,75 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,84 (s ancho., 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



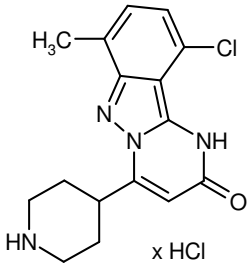
Se disolvió 4-[2-oxo-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (237 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,4 mL, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (210 mg, 88% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,44 min, MS (ESIPos): m/z = 336 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, D_2O): δ = 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



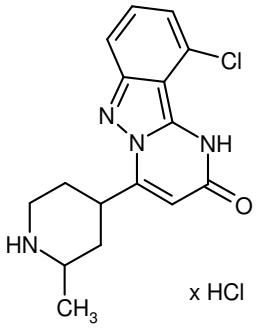
Se disolvió 4-(10-cloro-7-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,4 mL, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con dioxano, y se secó para dar el compuesto del título (194 mg, 90% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 1B): Rt = 0,58 min, MS (ESIPos): m/z = 317 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,01-8,71 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,67 (s ancho, 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 (+)-*cis*- 4-(10-cloro-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo [isómero cis enantioméricamente puro] (40 mg, 0,09 mmol) en metanol (0,053 ml) se trató con HCl en dioxano 4N (0,35 ml). La mezcla de reacción se agitó 1h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el material crudo se agitó en diclorometano, se evaporó y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (22 mg, 66% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 5B): Rt = 0,54 min, MS (ESIPos): m/z = 317 $[M+H-xHCl]^+$

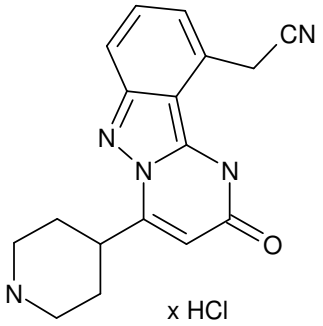
$[\alpha]^{20}$= +0,37 (aprox. 0,27, metanol) WL=589 nm

^{1}H-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).

Ejemplo 102

clorhidrato de [2-oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-il]acetonitrilo



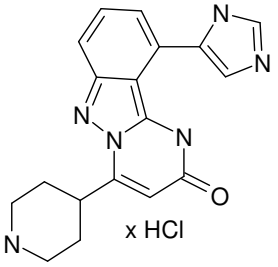
Se disolvió 4-[10-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12 mg, 0,03 mmol) en metanol (0,08 mL) y luego se agregó HCl en dioxano 4N (0,07 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con metanol y se secó durante 16 h al vacío para dar el compuesto del título (5 mg, 53% del rendimiento teórico).

LC–MS (Método 3B): Rt = 1,30 min, MS (ESIPos): m/z = 307 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): 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)

Ejemplo 103

clorhidrato de 10-(1*H*-imidazol-5-il)-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



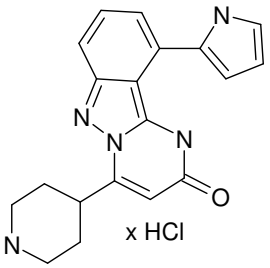
Se disolvió 4-{2-oxo-10-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-imidazol-5-il]-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (55 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 0,53 mL, 2,12 mmol). El solvente se eliminó y el residuo se trató con acetonitrilo. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título (36,5 mg, 82% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 6B): Rt = 0,90 min, MS (ESIPos): m/z = 335 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = ppm 15,89 (s ancho, 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).

Ejemplo 104

clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)-10-(1*H*-pirrol-2-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



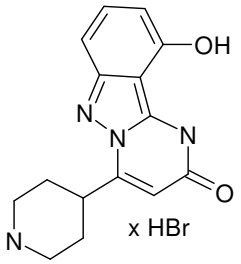
Se disolvió 4-{10-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,3 mL, 5,2 mmol). El solvente se eliminó y el residuo se trató con acetonitrilo. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título (79,4 mg, 74% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 5B): Rt = 1,48 min, MS (ESIPos): m/z = 334 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = ppm 13,39 (s ancho., 1 H), 9,18 (s ancho., 2 H), 7,34 - 7,64 (m, 3 H), 7,15 (s ancho., 1 H), 6,96 (s ancho, 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-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona



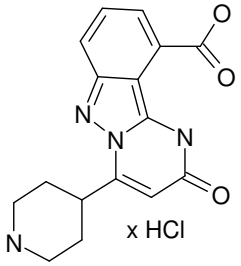
Se disolvió clorhidrato de 10-metoxi-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona (Ejemplo 8) (25 mg, 0,08 mmol) en ácido acético (2 mL) y se trató con ácido bromhídrico (58% en agua, 0,5 mL, 9,2 mmol). La mezcla se calentó a 125°C durante 16h, luego los solventes se eliminaron y el sólido resultante se secó en alto vacío para dar el compuesto del título (32,5 mg, cuantitativo).

LC-MS (Método 7B): Rt = 1,14 min, MS (ESIPos): m/z = 285,1 $[M+H-xHBr]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O-d_6): δ = 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 (s ancho., 3 H), 2,20 - 2,31 (m, 2 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H).

Ejemplo 106

clorhidrato de ácido 2-oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carboxílico



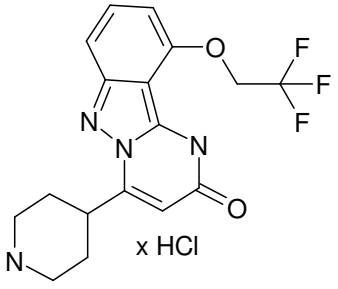
Se disolvió ácido 4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-10-carboxílico (185 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 2,2 mL, 9,0 mmol) durante 18h a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título (99,5 mg, 64% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 5B): Rt = 0,33 min, MS (ESIPos): m/z = 313,2 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = ppm 13,90 - 14,33 (s ancho, 1 H), 11,84 (s ancho., 1 H), 9,02 (s ancho, 1 H), 8,85 (s ancho, 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



Se disolvió 4-[2-oxo-10-(2,2,2-trifluoroetoxi)-

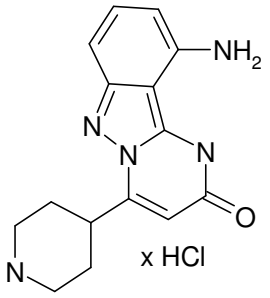
1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (188 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,3 mL, 5,2 mmol). El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título (150 mg, 92% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 8B): Rt = 0,71 min, MS (ESIPos): m/z = 367 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = ppm (s ancho, 2 H), 7,30 - 7,44 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,44 (s ancho, 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



Se disolvió 4-{10-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-oxo-1,2-dihidropirimido[1,2-b]indazol-4-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico

(solución en 1,4-dioxano 4 M, 1,3 mL, 5,2 mmol) durante 3 d. El sólido resultante se filtró y se lavó con 1,4-dioxano y acetonitrilo para dar el compuesto del título (46 mg, 78% del rendimiento teórico).

LC-MS (Método 7B): Rt = 1,13 min, MS (ESIPos): m/z = 384 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = ppm 9,12 (s ancho., 2 H), 7,26 (s ancho., 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:

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 disolvieron en hexafluoroisopropanol sin calentamiento. Esta solución se agregó a una solución de una cantidad equimolar de ácido maleico disuelto en agua. Esta solución se evaporó a temperatura ambiente y presión atmosférica. El sólido resultante se analizó por difracción de rayos x en polvo 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)

Aproximadamente 100 mg de 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66) se disolvieron en hexafluoroisopropanol sin calentamiento. Esta solución se agregó a una solución de una cantidad equimolar de ácido acético disuelto en agua. Esta solución se evaporó a temperatura ambiente y presión atmosférica. El sólido resultante se analizó por difracción de rayos x en polvo 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)

Aproximadamente 100 mg de 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66) se disolvieron en hexafluoroisopropanol son calentamiento. Esta solución se agregó a una solución de una cantidad equimolar de ácido sulfúrico disuelto en agua. Esta solución se evaporó a temperatura ambiente y presión atmosférica. El sólido resultante se analizó por difracción de rayos x en polvo 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 difractometría por rayos X:

Difractómetro de transmisión PANalytical X`Pert

PRO con contador PIXcel (multicanal):

Fuente de datos crudos medida de XRPD

Barrido-eje Gonio

Posición inicial [°2Th.] 2,0066

Posición final [°2Th.] 37,9906

Material de ánodo Cu

Longitud de onda K-Alfa1 [Å] 1,54060

Longitud de onda K-Alfa2 [Å] 1,54443

Proporción K-A2 / K-A1 0,50000

Generador 40 mA, 40 kV

Monocromador primario enfocando espejo de rayos X

Rotación de muestra si

Tabla 1: difractograma de rayos X de maleato, acetato, y sulfato de 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-ona (ejemplo 66)

Lista de picos [°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

B. Evaluación de la actividad farmacológica

Se usan las siguientes abreviaturas:

Brij	polioxietileno lauril éter
$CaCl_2$	cloruro de calcio
CFT	tiempo de formación de coágulo
CM5	chips biosensores de dextrano carboximetilado
CT	tiempo de coagulación
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-
FVIII	carbodiimida
HEPES	factor ocho
HCl	ácido hidroxietil-piperazineetanosulfónico
IC50	ácido clorhídrico
K_D	concentración inhibitoria media máxima
MCF	constante de disociación
ML	firmeza máxima de los coágulos
NaCl	lisis máxima
NHS	cloruro de sodio
OD	N-hidroxisuccinimida
PBS	densidad óptica
P-20	solución salina amortiguada con fosfato
Rmax	hybond P20
RU	respuesta a saturación
SPR	unidades de respuesta
TF	resonancia de plasmón superficial

tPA	factor tisular
v/v	activador de plasminógeno tisular volumen/volumen

El efecto farmacológico de los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se puede demostrar mediante los siguientes ensayos:

B-1. Ensayo Biacore

Descripción de ensayo de inhibición de plasminógeno por resonancia de plasmón superficial

Definiciones

El término "resonancia de plasmón superficial", tal 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 usando una matriz biosensora, por ejemplo usando el sistema Biacore® (GE Healthcare Biosciences, Uppsala, Suecia). El Biacore® usa las propiedades ópticas de la resonancia de plasmón superficial (SPR) para detectar alteraciones en el índice de refracción de una solución amortiguadora, que cambia a medida que las moléculas en solución interaccionan con el blanco inmovilizado sobre la superficie. Brevemente, las proteínas unidas covalentemente a la matriz de dextrano a una concentración conocida y un ligando para la proteína, se inyectan a través de la matriz de

dextrano. La luz infrarroja cercana, dirigida sobre el lado opuesto del la superficie del chip sensor se refleja y también induce una onda evanescente en la película de oro, lo que a su vez, cause una depresión de intensidad de la luz reflejada a un ángulo particular conocido como ángulo de resonancia. Si el índice de refracción de la superficie del chip sensor se altera (por ejemplo por la unión del compuesto a la proteína unida a la superficie) ocurre un desplazamiento del ángulo de resonancia. Este desplazamiento del ángulo puede medirse. Estos cambios se muestran con respecto al tiempo a lo largo del eje y de un sensograma, que muestra la asociación y disociación de cualquier reacción biológica. Para descripciones adicionales véase Jönsson U y col., 1993 Ann Biol Clin.;51(1):19-26.; Johnsson B y col, Anal Biochem. 1991;198(2):268-77.; Day Y y col, Protein Science, 2002;11, 1017-1025; Myskza DG, Anal Biochem., 2004; 329, 316-323

El término "K_D", tal como se usa en la presente, se refiere a la constante de disociación de un complejo particular de compuesto/ proteína blanco.

Actividad biológica

La actividad biológica (por ejemplo como inhibidores de plasminógeno) de los compuestos de la invención se puede medir usando los ensayos que se

establecen en los siguientes ejemplos, por ejemplo los experimentos de resonancia de plasmón superficial (SPR) que se describen 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 de K_D.

Ejemplo 1

La capacidad de los compuestos de la invención para unirse a la proteína de plasminógeno humano se puede determinar usando resonancia de plasmón superficial (SPR). Se pueden medir los valores de K_D usando un instrumento Biacore® T200 o Biacore® 4000 (GE Healthcare, Uppsala, Suecia).

El clonado, expresión, y purificación de la proteína de dominio kringle 1 de plasminógeno humano recombinante se lleva a cabo de acuerdo a un protocolo basado en métodos publicados (Menhart y col, Biochemistry, 1991, 30, 1948-1957) con las siguientes modificaciones: Brevemente, se sintetiza una construcción de expresión en E. coli que codifica para la secuencia de aminoácidos MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAHHHHHHHHHHMDYDIPTTENLYFQG seguida por la secuencia de aminoácidos de la proteína de dominio kringle 1 de plasminógeno humano 101 a 181 (numerada en base a Uniprot no de acc P00747) y un codón de finalización (GeneArt, Regensburg, Alemania) y se clona en un vector pET22b modificado (Novagen,

Darmstadt, Alemania), permitiendo la expresión periplasmática en E. coli y cromatografía de afinidad de ion metálico inmovilizado empleando rótulo de un deca-histidina. Las células de E. coli BL21DE3 (Novagen) se transforman, se crecen y se cosechan, y se libera su fracción periplasmática usando una solución amortiguadora que comprende Tris 50 mM a pH 8 y sacarosa 500 mM (modificado de Menhart y col, Biochemistry, 1991, 30, 1948-1957). Luego se filtra secuencialmente la fracción periplasmática usando filtros de nitrato de celulosa de 8 µm, 3 µm y 1,2 µm (Sartorius Stedim, Göttingen, Alemania) y el filtrado se somete a cromatografía en Ni-Sepharose HP (GE Healthcare) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. El eluato resultante se somete luego a una columna Desalting Hi Prep 26/10 (GE Healthcare) equilibrada con solución amortiguadora (fosfato de sodio 100 mM a pH 8, 300mM NaCl) seguido por un paso cromatográfico con lisina sefarosa 4B (GE Healthcare) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Las fracciones resultantes de proteína altamente purificada a concentraciones de aproximadamente 0,5 mg / ml se intercambian en solución amortiguadora contra otra solución amortiguadora (fosfato de sodio 100 mM a pH 8, NaCl 300 mM) y se almacenan a -80° C.

Para las medidas por SPR, se inmoviliza la proteína de dominio kringle 1 de plasminógeno humano recombinante usando acoplamiento estándar con amina (Johnsson B y col, Anal Biochem. 1991 Nov 1;198(2):268-77). Brevemente, se activan los chip biosensores de dextrano carboximetilado (CM5, GE Healthcare) con clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS) de acuerdo a las instrucciones del proveedor. La proteína de kringle 1 de plasminógeno humano recombinante purificada se diluye en acetato de sodio 10 mM pH 4,5 en 10 µg / ml y se inyecta sobre la superficie del chip activado. Subsiguientemente, se inyecta etanolamina-HCl 1 M (GE Healthcare) para bloquear los grupos que no reaccionaron, resultando en aproximadamente 400 unidades de respuesta (RU) de proteína inmovilizada. Se genera una superficie de referencia por tratamiento con NHS-EDC y etanolamina-HCl. Los compuestos se disuelven en una solución acuosa de ácido acético al 1% v/v a una concentración de 20 mM, seguido por agregado de 1 volumen de 100% de dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich, Alemania) lo que resulta en una concentración de compuesto de 10 mM y subsiguientemente se diluye en solución amortiguadora de corrida (PBS pH 7,4, 0,05% v/v tensioactivo P-20 (GE Healthcare), 1% v/v de DMSO). Para las medidas de afinidad, se inyectan diluciones de

compuesto seriadas al quinto (entre 0,64 nM y 10 µM) sobre la superficie inmovilizada. Los sensogramas resultantes se referencias doblemente contra la superficie de referencia así como también contra inyecciones de blanco. Las respuestas de estado estacionario doblemente referenciadas se grafican contra la concentración de compuesto de prueba y se genera un ajuste usando la ecuación *Respuesta=Rmax*[compuesto]/([compuesto]+K_D)+offset*. Se calculan los parámetros Rmax (respuesta en saturación), K_D (constante de disociación) y el parámetro de offset usando un ajuste no lineal de cuadrados mínimos como se implementa en el programa de evaluación del Biacore® (GE Healthcare).

B-2. <u>Ensayo de lisis de coágulos basado en plasma (5%)</u>

El sistema de prueba de lisis de coágulos configura la cinética de la formación y degradación de coágulos in vitro y permite cuantificar la modulación del proceso mediante los compuestos de prueba seleccionados.

Los compuestos de prueba se disolvieron en 1 % de ácido acético y se complementaron adicionalmente con un volumen igual de DMSO. Las soluciones madres resultantes se diluyeron en forma seriada en 0,5 % de ácido acético / 50 % de DMSO. Se colocaron alícuotas de

1 µL de estas soluciones en microplacas de 384 pocillos (Greiner, negras, fondo transparente), seguido por 30 µL de plasma humano diluido tratado con citrato (pobre en plaquetas, concentración final: 5 %; suplementado con fibrinógeno, concentración final: 3 µM; solución amortiguadora de dilución: HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, 0,01 % de Brij (pH 7)). Las reacciones se iniciaron por agregado de 20 µL de $CaCl_2$ (concentración final: 10 mM), y tPA (activador de plasminógeno tisular, concentración final: 0,2 nM) en solución amortiguadora de dilución, seguido por un volumen adicional de 20 µL de solución amortiguadora de dilución para mejorar el mezclado. Las reacciones se incubaron a 37°C. La formación y degradación de coágulos se monitoreó espectrofotométricamente mediante medidas cinéticas de densidad óptica a 405 nm. Se determinaron los valores de IC50 por comparación de los cursos temporales resultantes con el curso temporal de un control de reacción blanco.

Resultados B-2.

Ejemplo	**IC50 (nM)**	**Ejemplo**	**IC50 (nM)**	**Ejemplo**	**IC50 (nM)**
1	51	2	30	3	28
4	28	5	37	6	94
7	95	8	46	9	36
10	34	11	26	12	32

Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)
13	31	14	50	15	48
16	34	17	22	18	38
19	26	20	22	21	30
22	26	23	28	24	34
25	21	26	29	27	13
28	33	29	28	30	46
31	97	32	210	33	21
36	18	37	44	38	60
39	24	40	38	41	23
42	110	43	100	44	48
45	37	46	17	47	24
48	36	49	36	50	14
51	15	52	13	53	10
54	15	55	14	56	14
57	13	58	15	59	16
60	14	61	24	62	18
63	13	64	19	65	25
66	15	67	13	68	25
69	20	70	35	71	15
72	14	73	23	74	15
75	16	76	15	77	11
78	15	79	11	80	18
81	16	82	20	83	41
84	23	85	18	86	15

Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)
87	25	88	26	89	36
90	24	91	27	92	27
93	28	94	35	95	18
96	26	97	30	98	27
99	29	100	30	101	35
103	110	104	35	105	74
106	420	107	34	108	35

B-3. Ensayo de lisis de coágulo basado en plasma (85%)

Para la inducción de la formación de coágulos y subsiguiente lisis de los coágulos (fibrinólisis) se agregó una mezcla de factor tisular (1 pM) y activador de plasminógeno tisular (tPA, 0,04 µM) a plasma humano (concentración final 85%). Los compuestos de prueba o controles de solución salina se agregaron en forma simultánea al TF y el tPA. La actividad funcional se dispara con $CaCl_2$ (12,5 mM) y se monitoreó por medida de la densidad óptica a 405 nM (OD_{405}). La fibrinólisis se evaluó como una disminución relativa de la DO después de la formación máxima de coágulo. (Sperzel M, Huetter J, 2007, J Thromb Haemost 5(10): 2113-2118).

B-4. Trombelastometría

Las medidas de trombelastometría en sangra completa se llevan a cabo para confirmar la potencia de los compuestos en la inhibición de la fibrinólisis y la mejora de la firmeza de los coágulos (como se ve en los ensayos basados en plasma), por ejemplo usando el sistema ROTEM® (Tem International GmbH, Munich, Alemania). El sistema ROTEM® es una técnica diagnóstica (viscoelástica) que provee información sobre hemostasis. El mismo incluye un instrumento de cuatro canales, una computadora, activadores y recipientes y puntas descartables. Los cambios cinéticos en las muestras de sangre se detectan en forma óptica (reflexión de luz) y los datos obtenidos a partir de la luz reflejada se procesan luego a una salida gráfica mediante una computadora integrada. Se generan las curvas características y los parámetros numéricos. Los parámetros trombelastográficos de los sistemas hemostáticos ROTEM® incluyen: Tiempo de Coagulación (CT), que refleja el tiempo de reacción (el tiempo que se requiere para obtener 2 mm de amplitud después del inicio de la recolección de los datos) para iniciar la coagulación sanguínea; Tiempo de Formación de Coágulo (CFT), provee información acerca de la cinética de la formación de coágulos; el ángulo alfa para reflejar la propagación de coágulos. La Firmeza Máxima del Coágulo (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 subsiguiente lisis de los coágulos, se agrega una mezcla de factor tisular (TF) y activador de plasminógeno tisular (tPA) a 300 µL de sangre completa tratada con citrato recién extraída. Se puede usar sangre de los pacientes con trastornos de la coagulación y anticuerpos contra factores de coagulación (por ejemplo para neutralizar la actividad del FVIII y hacer a la sangre hemofílica). Las concentraciones de TF y tPA se ajustan dependiendo de las diferentes condiciones y especies a partir de donde se extrae la sangre completa. Los datos se recolectan durante 2 horas usando un sistema ROTEM® controlado por computadora.

Para la inducción de la formación de coágulos y la subsiguiente lisis de los coágulos en sangre humana completa o sangre humana completa sin Factor VIII, una se agrega mezcla de factor tisular (concentración final 0,5 pM) y activador de plasminógeno tisular (tPA, concentración final 10 nM) a 300 µL de sangre humana completa tratada con citrato. Los compuestos de prueba o controles se agregan en forma simultánea al TF y el tPA.

Para la inducción de la formación de coágulos y la subsiguiente lisis de los coágulos (fibrinólisis) en

sangre completa de rata, se agrega una mezcla de factor tisular (concentración final 1 pM) y activador de plasminógeno tisular (tPA, concentración final 50 nM) a 300 µL de sangre completa de rata tratada con citrato. Los compuestos de prueba o controles se agregan en forma simultánea a TF y tPA. O en el caso de los experimentos *ex vivo*, los compuestos de prueba se dosifican al animal, se extrae sangre en diferentes puntos de tiempo después de la administración y se agregan al recipiente de prueba.

Para la inducción de la formación de coágulos y la subsiguiente lisis de los coágulos (fibrinólisis) en plasma o sangre completa de perros con hemofilia, se agrega una mezcla de factor tisular (TF) y activador de plasminógeno tisular (tPA) a 300 µL sangre completa o plasma con hemofilia A tratados con citrato. Las concentraciones de TF y tPA se titulan y ajustan de acuerdo a las necesidades respectivas y los requerimientos técnicos. Se agregan diferentes concentraciones de rFVIII al sistema de prueba *in vitro* (entre 1 y 100%). Los compuestos de prueba o controles se agregan en forma simultánea al TF y y tPA. En el caso de los experimentos *ex vivo*, los compuestos de prueba se dosifican al animal, se extrae sangre en los diferentes puntos de tiempo después de la administración y se agregan a los recipientes de

prueba.

B-5. Ensayos *In vivo*

Para determinar el efecto protector de los compuestos sobre la estabilidad de los coágulos y la pérdida de sangre *in vivo*, se emplean diferentes modelos de sangrado en diferentes especies. Los animales se pueden anticoagular con diferentes anticoagulantes para inducir una tendencia de sangrado. Se pueden usar animales genéticamente modificados para imitar los trastornos de la coagulación de la sangre o se pueden administrar anticuerpos para neutralizar la actividad de diferentes factores de coagulación. Los compuestos de la invención se administran por vía oral o por vía parenteral a las diferentes dosis indicadas, en cursos de tiempo variables antes del daño. Los daños y los puntos finales de valoración pueden variar dependiendo de la condición patológica modelada.

B-5.1 Sangrado de cola en ratas hiperfibrinolíticas

En ratas anestesiadas se induce hiperfibrinólisis mediante una infusión continua de tPA (8 mg/kg/h) durante veinticinco minutos a través de la vena yugular derecha. La vena yugular derecha se expone y canula con catéteres de polietileno rellenos de solución salina. El catéter se conecta a una bomba con jeringa (Braun, Melsungen, Alemania) para la infusión de tPA. Se evalúa

la eficacia hemostática en un modelo de sangrado de rata, en donde se infunde en forma continua 8 mg/kg/h de tPA para prolongar el tiempo de sangrado más allá de los valores control. Los compuestos de prueba o el vehículo se administran por ingestión oral en diferentes puntos de tiempo antes de la inducción de anestesia o por vía intravenosa a través de un segundo catéter en la vena yugular contralateral comenzando diez minutos después del inicio de la infusión de tPA. Se detienen todas las infusiones veinticinco minutos después del inicio de la administración de tPA. Veinticinco minutos después del inicio de la infusión de tPA, se transecta completamente la cola de la rata 2 mm desde la punta de la cola. se sumerge la cola en solución salina fisiológica a 37°C y se observa el sangrado durante 30 minutos. El tiempo de sangrado se define como el intervalo entre la transección inicial y la cesación visual del sangrado. Se asigna un valor de 30 minutos a aquellos animales en donde el sangrado no se detiene durante el periodo completo de observación.

B-5.2 Sangrado de cola en ratas anticoaguladas con Dabigatran

Se tratan los animales por vía oral a diferentes puntos de tiempo antes de la inducción del sangrado. En las ratas anticoaguladas y anestesiadas se induce el sangrado mediante infusión en bolo y continua (vena

yugular) del inhibidor de trombina Dabigatran (bolo 1 mg/kg seguido por una infusión de 0,3 mg/kg/ml/h) durante 15 minutos. 15 minutos después de la infusión de Dabigatran, se transecta completamente la vena de la cola 2 mm desde la punta de la cola. Se observa el sangrado durante 30 minutos después de sumergir la cola en solución salina fisiológica a 37°C. Se evalúa la pérdida de sangre en forma visual a intervalos de 30 segundos 30 usando un sistema de puntuación (0 = sin flujo de sangre; 1 = débil, casi sin flujo de sangre; 2 = flujo de sangre reducido; 3 = flujo de sangre continuo; 4 = flujo de sangre continuo fuerte). Se evalúa el tiempo de sangrado inicial hasta la primera cesación visual de sangrado, así como también el tiempo acumulado de sangrado a lo largo del periodo completo de observación de 30 minutos.

C. Formas de realización ejemplificativas de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo a la presente invención se pueden convertir a preparaciones farmacéuticas de las siguientes maneras:

Comprimidos:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo a la presente invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg del almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona

(PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción: La mezcla de compuesto de acuerdo a la presente invención, lactosa y almidón se granula con una solución de 5% de fuerza (m/m) de PVP en agua. Los gránulos se secan y luego se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. La mezcla se comprime en una prensa de compresión convencional (ver previamente para el formato del comprimido). Una fuerza de compresión de referencia para la compresión es 15 kN.

Suspensión, que se puede administrar por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo a la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantano de FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo a la invención.

Producción:

Se suspense el Rhodigel en etanol, y se agrega el compuesto de acuerdo a la presente invención a la suspensión. Se agrega el agua con agitación. Se agita la mezcla aproximadamente 6 h hasta que el aumento de tamaño del Rhodigel sea completo.

Solución que se puede administrar por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo a la presente invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden a una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo a la presente invención.

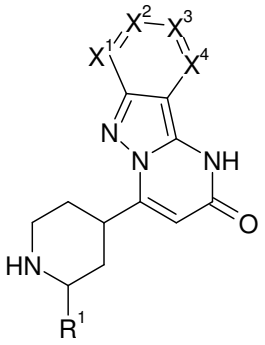
Producción:

El compuesto de acuerdo a la presente invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación continúa hasta que el compuesto de acuerdo a la presente invención se haya disuelto completamente.

Solución i.v.: El compuesto de acuerdo a la presente invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente tolerable (por ejemplo solución salina isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG al 30%). La solución obtenida se esteriliza por filtración y se usa para rellenar recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I-A)



(I-A)

en donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C-R^2;

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C-R^3;

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C-R^4;

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C-R^5;

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alquenilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxi, tiol, carboxilo, C_3-C_7 cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o

tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1–C_4 alquilo, C_1–C_4 haloalquilo, C_1–C_4 alcoxi, y C_1–C_4 haloalcoxi, o

un grupo de una fórmula seleccionada entre –CO–NR^7R^8, –NH–CO–R^9, –CO–O–R^9, –CO–R^9, –SO_2R^{10}, –$SO_2NR^{11}R^{12}$,–SR^{10}, CH_2CN, –$CH_2NR^{11}R^{12}$, –CH_2OR^{10}, donde

R^7 y R^8 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, C_1–C_4 alquilo, C_6 arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^9 representa, C_1–C_4 alquilo, C_6 arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

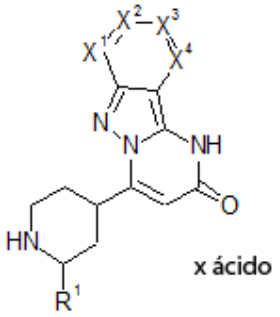
R^{10} representa C_1–C_4 alquilo;

R^{11} y R^{12} en forma independiente entre sí representan hidrógeno, y C_1–C_4 alquilo;

con la salvedad de que cero, uno, dos o tres de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

2. Un compuesto de la fórmula (I–B)



(I–B)

en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 son como se definen en la reivindicación 1,

y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

3. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en la reivindicación 1 o 2,

en donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C-R^2;

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C-R^3;

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C-R^4;

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C-R^5;

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alquenilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxi, carboxilo, C_3-C_7 cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, y C_1-C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, dos o tres de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

4. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4

X^4 es C-R^5; y

R^2, R^3, y R^4, se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y flúor;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxi, carboxilo, C_3-C_7 cicloalquilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, y C_1-C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno,

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

5. Un compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde

R^1 es hidrógeno;

X^1 es C-R^2

X^2 es C-R^3

X^3 es C-R^4

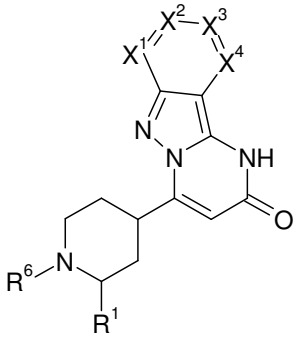
X^4 es C-R^5

R^2 a R^4 son hidrógeno, y

R^5 es cloro;

y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

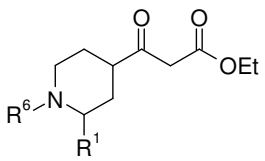
6. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

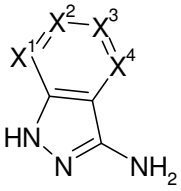
en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y R^6 representa un grupo protector de amino, donde

[A] un compuesto de la fórmula (II-A)



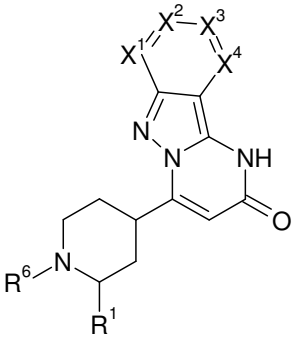
(II-A),

en donde R^1 tiene el significado provisto precedentemente y R^6 representa un grupo protector de amino, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente, en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (IV)

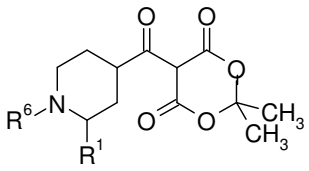


(IV)

en donde R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso el significado provisto precedentemente,

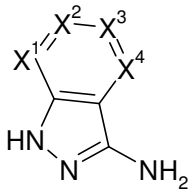
o

[B] un compuesto de la fórmula (II-B)



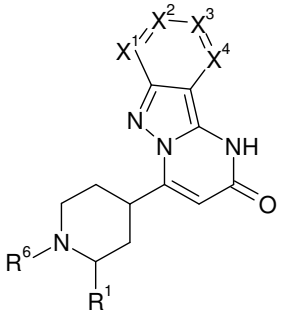
(II-B)

en donde R^1 tiene el significado provisto precedentemente y R^6 representa un grupo protector de amino, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

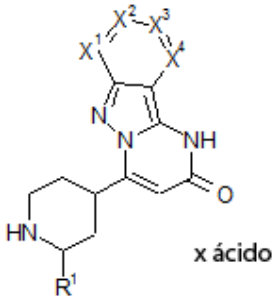
en donde X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados provistos precedentemente, en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y R^6 representa un grupo protector de amino.

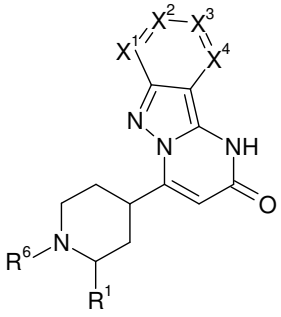
7. Un proceso para preparar compuestos de la fórmula (I-B)



(I-B)

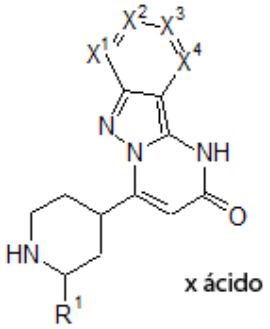
en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

donde un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

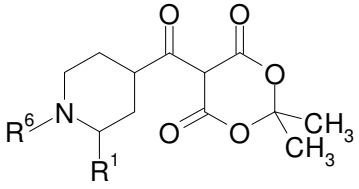
en donde R^1, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen en cada caso los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R^6 representa un grupo protector de amino separable por ácido, se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (I-B) mediante la adición de un ácido



(I-B).

8. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (I-A) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto de fórmula (I-B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 se trata con una base.

9. Un compuesto de fórmula (II-B)



(II-B),

en donde R^1 tiene el significado que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R^6 representa un grupo protector de aminos.

10. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

11. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para

usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes de acuerdo a la reivindicación 10, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, cirugía otolaringológica, cirugía dental, cirugía urinaria, cirugía prostática, cirugía ginecológica, cirugía cardiovascular, cirugía espinal, trasplante de hígado o de pulmón, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis .

12. Un medicamento, que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un auxiliar inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

13. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un compuesto activo adicional que se elige del grupo que consiste en Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ε-aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol,

píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCP), sistema intrauterino con progestina, agonistas de receptor de glucocorticoide, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

14. Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 12 o 13 para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes.

15. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes en humanos y animales usando una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un medicamento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BIP PATENTS
c/o Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
01 March 2016 (01.03.2016)

Applicant's or agent's file reference
BHC131058-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2014/073529

International filing date *(day/month/year)*
03 November 2014 (03.11.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
WERNER, Matthias
Nüller Str. 91
42115 Wuppertal
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
WERNER, Matthias
Krügling 4c
83620 Feldkirchen-Westerham
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Monnier Sandrine
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BIP PATENTS
c/o Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
01 March 2016 (01.03.2016)

Applicant's or agent's file reference
BHC131058-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2014/073529

International filing date *(day/month/year)*
03 November 2014 (03.11.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
KINZEL, Tom
Friederike-Fliedner-Weg 96
40489 Düsseldorf
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
KINZEL, Tom
Liangmaqiao DRC 3-1-122
Dong Fang Dong Road 19
100600 Beijing
China

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Monnier Sandrine
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BIP PATENTS
c/o Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
01 March 2016 (01.03.2016)

Applicant's or agent's file reference
BHC131058-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2014/073529

International filing date *(day/month/year)*
03 November 2014 (03.11.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
ELLERMANN, Manuel
Charlottenstr. 35
42105 Wuppertal
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
ELLERMANN, Manuel
Linienstrasse 103
10115 Berlin
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Monnier Sandrine
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BIP PATENTS
c/o Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
01 March 2016 (01.03.2016)

Applicant's or agent's file reference
BHC131058-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2014/073529

International filing date *(day/month/year)*
03 November 2014 (03.11.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
CANCHO-GRANDE, Yolanda
Christian-Hess-Str. 79
51373 Leverkusen
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
CANCHO GRANDE, Yolanda
Christian-Hess-Str. 79
51373 Leverkusen
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Monnier Sandrine
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2014/073529

Jorma HABFELD
Auf dem Rheindamm 14,
40221 Düsseldorf
Alemania
Nacionalidad alemana

Tom KINZEL
Liangmaqiao DRC 3-1-122
Dong Fang Dong Road 19
100600 Beijing,
China
Nacionalidad alemana

Johannes KÖBBERLING
Azalienstr. 30
41466 Neuss
Alemania
Nacionalidad alemana

Yolanda CANCHO GRANDE
Christian-Hess-Str. 79
51373 Leverkusen
Alemania
Nacionalidad española

Kristin BEYER
35 Franciscan Way
Kensington,
CA 94707
Estados Unidos de America
Nacionalidad alemana

Susanne RÖHRIG
Dietrich-Bonhoeffer-Str. 66
40724 Hilden,
Alemania
Nacionalidad alemana

Maria KÖLLNBERGER
Brinker Weg 17
42555 Verbert,
Alemania
Nacionalidad alemana

Michael SPERZEL
Thal 2
58566 Kierspe,
Alemania
Nacionalidad alemana

Nils BURKHARDT
Unterste Dillenberg 16
42553 Velbert,
Alemania
Nacionalidad alemana

Karl-Heinz SCHLEMMER
Wildsteig 22a
42113 Wuppertal,
Alemania
Nacionalidad alemana

Christian STEGMANN
Schliemannstr. 39
10437 Berlin,
Alemania
Nacionalidad alemana

Joachim SCHUHMACHER
Lipkenskothen 31
42113 Wuppertal,
Alemania
Nacionalidad alemana

Matthias WERNER
Krügling 4c
83620 Feldkirchen-Westerham
Alemania
Nacionalidad alemana

Manuel ELLERMANN
Linienstr. 103
10115 Berlin,
Alemania
Nacionalidad alemana

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
BHC131058-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2014/073529	3 November 2014 (03-11-2014)	5 November 2013 (05-11-2013)
Applicant		
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   (AZA)PYRIDOPYRAZOLOPYRIMIDINONES AND INDAZOLOPYRIMIDINONES AS INHIBITORS OF FIBRINOLYSIS

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/073529

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C07D487/12 A61K31/519 A61P7/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/080237 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; REHWINKEL HARTMUT [DE]; HAEGEBARTH ANDREA [DE];) 21 June 2012 (2012-06-21) see the compounds of claim 1 as modulators of the Pi3K/Akt pathway	1-15
A	WO 2012/047156 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; CHENG LEIFENG [CN]; SCHELL PETER [SE]) 12 April 2012 (2012-04-12) see the compounds of claim 1 as plasminogen inhibitors	1-15
X	WO 2007/088041 A1 (JERINI AG [DE]; ZISCHINSKY GUNTHER [DE]; STRAGIES ROLAND [DE]; OSTERKA) 9 August 2007 (2007-08-09) see the product of of the first reaction step in example 8a	9

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 November 2014	02/12/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Traegler-Goeldel, M

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/082947 A1 (IRM LLC [US]; GAO WENQI [US]; LAU THOMAS [US]; PAN SHIFENG [US]; PHILL) 21 June 2012 (2012-06-21) see intermediate 3 in the scheme on p. 62 -----	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/073529

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012080237 A1	21-06-2012	CA 2821777 A1	21-06-2012
		CN 103370321 A	23-10-2013
		EP 2651949 A1	23-10-2013
		JP 2014501234 A	20-01-2014
		US 2013310405 A1	21-11-2013
		WO 2012080237 A1	21-06-2012
WO 2012047156 A1	12-04-2012	NONE	
WO 2007088041 A1	09-08-2007	AR 059224 A1	19-03-2008
		AU 2007211620 A1	09-08-2007
		BR PI0706800 A2	05-04-2011
		CA 2635403 A1	09-08-2007
		CN 101379056 A	04-03-2009
		EP 1979342 A1	15-10-2008
		JP 2009525296 A	09-07-2009
		KR 20080095854 A	29-10-2008
		US 2009104116 A1	23-04-2009
		WO 2007088041 A1	09-08-2007
		ZA 200804932 A	24-06-2009
WO 2012082947 A1	21-06-2012	NONE	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 May 2015 (14.05.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/067549 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2014/073529

(22) International Filing Date:
3 November 2014 (03.11.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
13191642.1 5 November 2013 (05.11.2013) EP

(71) Applicant: **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors: **HASSFELD, Jorma**; Auf dem Rheindamm 14, 40221 Düsseldorf (DE). **KINZEL, Tom**, Friederike-Fliedner-Weg 96, 40489 Düsseldorf (DE). **KÖBBERLING, Johannes**; Azaleenstr. 30, 41466 Neuss (DE). **CANCHO-GRANDE, Yolanda**; Christian-Hess-Str. 79, 51373 Leverkusen (DE). **BEYER, Kristin**; Auf der Burg 1, 55130 Mainz (DE). **RÖHRIG, Susanne**; Dietrich-Bonhoeffer-Str. 66, 40724 Hilden (DE). **KÖLLNBERGER, Maria**; Brinker Weg 17, 42555 Velbert (DE). **SPERZEL, Michael**; Thal 2, 58565 Kierspe (DE). **BURKHARDT, Nils**; Unterste Dillenberg 16, 42553 Velbert (DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz**; Wildsteig 22 a, 42113 Wuppertal (DE). **STEGMANN, Christian**; Schliemannstr. 39, 10437 Berlin (DE). **SCHUHMACHER, Joachim**; Lipkenskothen 31, 42113 Wuppertal (DE). **WERNER, Matthias**; Nöller Str. 91, 42115 Wuppertal (DE). **ELLERMANN, Manuel**; Charlottenstr. 35, 42105 Wuppertal (DE).

(74) Agent: **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: (AZA)PYRIDOPYRAZOLOPYRIMIDINONES AND INDAZOLOPYRIMIDINONES AS INHIBITORS OF FIBRINOLYSIS

(57) Abstract: The present application relates to novel substituted (aza)pyridopyrazolopyrimidinones and indazolopyrimidinones, to processes for their preparation, the compounds for use alone or in combinations in a method for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

WO 2015/067549 A1

(AZA) PYRI DO P YRAZO LOPYRIMIDINONES AND INDAZOLOPYRIMIDINONES AS INHIBITORS OF FIBRINOLYSIS

The present application relates to novel substituted (aza)pyridopyrazolopyrimidinones and indazolopyrimidinones, to processes for their preparation, the compounds for use alone or in combinations in a method for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders. The present invention also relates to medicaments comprising the compounds according to the invention for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

Bleeding is the common clinical hallmark in hereditary and acquired bleeding disorders. (trauma, surgery, stroke, menorrhagia (also termed heavy menstrual bleeding, HMB), postpartum hemorrhage, and liver diseases. When tissue is damaged, vessels can rupture, immediately triggering the hemostatic mechanism, resulting in a stable fibrin network. The fibrinolytic system is activated by the deposition of fibrin and assists in the maintenance of an open lumen in damaged blood vessels. A balance between the formation and lysis of fibrin is required to maintain and remold the hemostatic seal during several days in which the injured vessel wall is repaired.

Fibrinolysis is the physiological mechanism that dissolves clots. The fibrinolytic system comprises plasminogen, the circulating inactive precursor of plasmin, a potent serine protease involved in the dissolution of fibrin blood clots. Tissue type plasminogen activator (tPA) and urokinase-type plasminogen activator (uPA) are the two major plasminogen activators expressed in many cell types and tissues (Levi JH, Lancet 2010, 376, 9734, 3-4). Plasminogen binds to lysine residues on the surface of fibrin and is converted to plasmin by an activator released from endothelial cells - tPA - that simultaneously binds to fibrin. As part of the homostatic balance, plasmin generation and activity are also modulated by multiple inhibitors that include plasminogen activator inhibitor (PAI-1), thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and α2-antiplasmin (Cesarman-Maus G, Hajjar KA, Br J Haematol 2005; 129; 307 21).

Activators of fibrinolysis can be therapeutically used to dissolve blood clots in thrombotic conditions like myocardial infarction or ischemic stroke, to avoid degradation of the surrounding tissue (Flemming M, Melzig MF, J Pharm Pharmacol. 2012, 64(8):1025-39). On the other hand inhibition of fibrinolysis can be, and is successfully and safely used in the management of bleeding. After extensive tissue injury that occurs with trauma or surgery, the equilibrium is shifted and fibrinolysis is considered to be an important contributor to bleeding and coagulopathy. In surgical patients, many studies reported the use

of antifibrinolytic agents to decrease bleeding and need for allogeneic transfusions. The most commonly used are the lysine analogues, ε-aminocaproic acid and tranexamic acid that interfere with the binding of plasminogen to fibrin, which are necessary for activating plasmin (Levi JH, Lancet 2010, 376, 9734. 3-4).

Antifibrinolytics are a safe and effective proven concept for reducing blood loss and rebleeding, without increased risk for thrombotic events, for example in the management of bleeding disorders like hemophilia and von Willebrand's disease, in menorrhagia (heavy menstrual bleeding, HMB) and in different surgical conditions.

Bleeding due to platelet disorders/dysfunctions like Glantzmann's thrombasthenia and thrombocytopenia as well as anticoagulant-induced bleeding and PAI-1 deficiency might be potential areas of use. Patients with acute promyelocytic leukaemia who frequently develop severe bleeding might also benefit from antifibrinolytics therapy. In addition, it has been suggested that blocking fibrinolysis could potentially be useful to block plasmin-induced proteolysis which may be of biological relevance during athero-thrombosis and inflammatory states, cancer and other diseases.

Further, it has been described that antiplasmin may be used for treating synovitis and cartilage damage following hemarthrosis in patients with underlying bleeding disorders including hemophilia and von Willebrand's disease (L. Nieuwenhuizen L, Roosendaal G, Masterbergen SC, Coeleveld K, Biesma DH, Laleber FPJG, and Schuthens. REG, J Thrombosis and Haemostasis 2013, 12: 237–245).

A further potential area of use of antifibrinolytics is the treatment of nosebleed caused by trauma and other causes, also coupled with underlying bleeding disorders including hemophilia and von Willebrand's disease.

Antifibrinolytics have also been successfully applied to the treatment of hereditary angioedema, where a reduction in the number and severity of attacks of edema in patients treated with tranexamic acid could be demonstrated (Dunn CJ, Goa KL, Drugs 1999, 57(6): 1005-1032).

Abnormal uterine bleeding (AUB) may be diagnosed when a woman experiences a change in her menstrual blood loss (MBL), or the degree of MBL or vaginal bleeding pattern differs from that experienced by the age-matched general female population (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCCWCH); National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines. CG44 Heavy Menstrual Bleeding: full guideline. 24 January 2007). Normal menstruation occurs at a cycle of 28 ± 7 days, lasting 4 ± 2 days with a mean MBL of 40 ± 20 mL. AUB presents a spectrum of abnormal menstrual bleeding patterns that includes irregular, heavy or prolonged menstrual bleeding or an altered bleeding pattern. AUB may be associated with ovulatory or anovulatory cycles. Terms in use are dysfunctional uterine bleeding (DUB), menorrhagia (abnormally heavy menstrual bleeding at regular

intervals which may also be prolonged), metrorrhagia (uterine bleeding at irregular intervals, particularly between the expected menstrual periods), and metromenorrhagia (combination of both).

AUB is one of the most frequent gynecological disorders observed by general practitioners and gynecologists. AUB is an exclusion diagnosis; an organic cause should always be ruled out. Organic causes of AUB include benign uterine neoplasia, especially cervical and endometrial polyps and myoma's, adenomyosis, and malignancies of the cervix and endometrium.

Menorrhagia (heavy menstrual bleeding, HMB) is widely defined in the medical literature as blood loss (MBL) of 80 mL or more per menstrual period (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). Within the meaning of the present invention, menorrhagia is defined as menstrual blood loss of 60 ml or more per cycle, for example 60 to 80 ml per cycle, in particular more than 80 ml per cycle. According to NICE, menorrhagia should be defined for clinical purposes as excessive menstrual blood loss which interferes with the woman's physical, emotional, social and material quality of life, and which can occur alone or in combination with other symptoms. Any interventions should aim to improve quality of life measures. The global prevalence rate of menorrhagia , based on 18 epidemiological studies, ranges from 4% to 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). The wide variation can be accounted for by different methods of assessment and population samples used by each study. Prevalence rates in studies that use subjective assessments have been found to be consistently higher, compared to 9–11% in studies that directly measured MBL. However an estimated 30% of women suffering from menorrhagia appears to be more representative (Hurskainen R, Grenman S, Kouri 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, Charaibeh A, Shehata H. Menorrhagia and bleeding disorders. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19(6): 513-20). Menorrhagia is more prevalent among women at the extreme ends of the reproductive age spectrum (i.e., adolescent girls and women approaching or going through menopause) (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).

Underlying bleeding disorders, for example hereditary or acquired bleeding disorders, such as hemophilia and von Willebrand's disease, platelet disorders/dysfunctions like Glanzmann's thrombasthenia and thrombocytopenia as well as PAI-1 deficiency, are potential causes of heavy menstrual bleeding. Menstruation and ovulation are unique hemostatic challenges that occur monthly in women of reproductive age. Integral hemostatic systems are required to control excessive bleeding

during these events. While men with mild hereditary bleeding disorders are often asymptomatic, women suffer a significant morbidity and impaired quality of life mainly with menstrual-related bleedings. Menorrhagia is often the presenting symptom of an underlying bleeding disorder and can be the only bleeding symptom in women. Menorrhagia was recognized as a valuable predictor for diagnosis of bleeding disorders. A prospective study of 150 women presenting with menorrhagia found the frequency of undiagnosed bleeding disorders of 17% and von Willebrand's disease was the most common with an incidence of 13%. Subsequently, a systematic review of literature confirmed an overall incidence of 13% (95% CI 11%, 15.6%) of von Willebrand's disease among 988 women in 11 studies. Mild platelet function defects are also a frequently found hereditary bleeding disorder in women with menorrhagia. However, disorders of platelet function are more likely to remain undiagnosed due to the complex and specialized testing that requires fresh specimens. There are only a few studies in the literature that assess the incidence of platelet function disorders in women with menorrhagia. These studies reported platelet function defects to be more common than von Willebrand's disease and were found in approximately 50% of women presenting with menorrhagia. Thus, the association of menorrhagia in women and hereditary bleeding disorders is well established (Kadir RA, Davies J. Hemostatic disorders in women. J Thromb Haemost 2013, 11 (Suppl.1): 170-9).

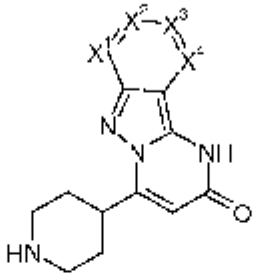
Tranexamic acid is approved for the treatment of menorrhagia and a variety of surgical hemorrhagic conditions. Very high, multiple doses of tranexamic acid are required and the most commonly reported drug-related adverse events after oral administration are gastrointestinal, like nausea, vomiting, diarrhea and dyspepsia (Wellington K, Wagstaff AJ, Drugs 2003, 63 (13): 1417-1433), (Dunn CJ, Goa KL, Drugs 1999, 57(6): 1005-1032). WO 2006/023000 A1 pertains to modified release oral tranexamic acid formulations and methods of treatment herewith.

WO 2010/117323 A1 and WO 2012/047156 A1 pertain to isoxazol-3(2H)-one analogs as plasminogen inhibitors and their use in the treatment of fibrinolysis related diseases, including hereditary bleeding disorders, stroke, menorrhagia and liver diseases. The compounds described in WO 2010/117323 A1 and WO 2012/047156 A1 are structurally unrelated to the compounds of the present invention.

WO 2012/080237 pertains to substituted pyrimido[1,2-B]indazoles and their use as modulators of the PI3K/AKT pathway for the treatment of cancer. The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the present invention are structurally distinct from the compounds of formula (I) of WO 2012/080237.

It was an object of the present invention to provide novel substances which act as inhibitors of fibrinolysis and, as such, are suitable for the treatment and/or prophylaxis of diseases.

The present invention provides compounds of the general formula (I-A)



(I-A)

in which

R^1 is selected from hydrogen and C_1-C_4 alkyl;

X^1 is selected from nitrogen and C-R^2;

X^2 is selected from nitrogen and C-R^3;

X^3 is selected from nitrogen and C-R^4;

X^4 is selected from nitrogen and C-R^5;

with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from

hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, mono- or dialkylamino, hydroxy, thiol, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, 5 to 6 membered heteroaryl, the 5 to 6 membered heteroaryl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy, or

a group of a formula selected from –CO-NR^7R^8, -NH-CO-R^9, -CO-O-R^9, –CO-R^9, -SO_2R^{10}, -SO_2NR^{11}-R^{12},–SR^{13}, CH_2CN, -$CH_2NR^{11}R^{12}$, -CH_2OR^{13}, wherein

R^7 and R^8 independently from each other represent hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_6 aryl, and 5-6 membered heteroaryl;

R^9 represents C_1-C_4 alkyl, C_6 aryl, and 5-6 membered heteroaryl;

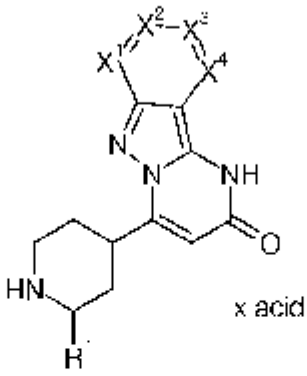
R^{10} represents C_1-C_4 alkyl;

R^{11} and R^{12} independently from each other represent hydrogen, and C_1-C_4 alkyl;

with the proviso that zero, one, two, or three of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and salts, solvates, and solvates of the salts.

The present invention provides compounds of the general formula (I-B)



(I-B)

in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 are as defined above,
and salts, solvates, and solvates of the salts.

Compounds according to the invention are the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) and their salts, solvates and solvates of the salts, the compounds included in the formulae (I-A) or (I-B) of the formulae mentioned in the following and their salts, solvates and solvates of the salts, and the compounds included in the formulae (I-A) or (I-B) and mentioned in the following as embodiment examples and their salts, solvates and solvates of the salts, where the compounds included in the formulae (I-A) or (I-B) and mentioned in the following are not already salts, solvates and solvates of the salts.

Within the meaning of the present invention, the term "x acid" in any of the formulae does not indicate any defined stoichiometric ratio of acid and the respective compound. Thus, depending e.g. on the alkalinity of the respective compound, the term "x acid" denotes different ratios of the compound to the acid, such as 10:1 to 1:10, 8:1 to 1:8, 7:1 to 1:7, 5:1 to 1:5, 4.5:1 to 1:4.5, 4:1 to 1:4, 3.5:1 to 1: 3.5, 3:1 to 1:3, 2.5:1 to 1: 2.5, 2:1 to 1:2, 1.5:1 to 1:1.5, and 1:1.

Preferred salts in the context of the present invention are physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention. Salts which are not themselves suitable for pharmaceutical uses but can be used, for example, for isolation or purification of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are also included.

Physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention include acid addition salts of mineral acids, carboxylic acids and sulphonic acids, e.g. salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, toluenesulphonic acid, benzenesulphonic acid, naphthalenedisulphonic acid, formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid, benzoic acid, oxalic acid, ascorbic acid, and salicylic acid.

Physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention also include salts of conventional bases, such as, by way of example and preferably, alkali metal salts (e.g. sodium and potassium salts), alkaline earth metal salts (e.g. calcium and magnesium salts) and

ammonium salts derived from ammonia or organic amines having 1 to 16 carbon atoms, such as, by way of example and preferably, ethylamine, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, dimethylaminoethanol, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, arginine, lysine, ethylenediamine, and N-methylpiperidine.

According to an embodiment of the invention, physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention include salts of hydrochloric acid, sulphuric acid, maleic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, phosphoric acid, tartaric acid, citric acid, fumaric acid, oxalic acid, ascorbic acid, salicylic acid, and lysine.

According to an embodiment of the invention, physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention include salts of hydrochloric acid, sulphuric acid, maleic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, and salicylic acid.

According to an embodiment of the invention, physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention include salts of hydrochloric acid, and trifluoroacetic acid.

According to an embodiment of the invention, the physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are the salts of hydrochloric acid.

An embodiment of the invention is also the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in form of its physiologically acceptable salts as defined above.

An embodiment of the invention is also the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in form of its physiologically acceptable salts selected from the group of salts of hydrochloric acid, sulphuric acid, maleic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, phosphoric acid, tartaric acid, citric acid, fumaric acid, oxalic acid, ascorbic acid, salicylic acid, and lysine.

An embodiment of the invention is also the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in form of its physiologically acceptable salts selected from the group of salts of hydrochloric acid, sulphuric acid, maleic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, and salicylic acid.

An embodiment of the invention is also the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in form of its physiologically acceptable salts selected from the group of salts of hydrochloric acid, and trifluoroacetic acid.

An embodiment of the invention is also the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in form of its maleate that shows the following preferred peak maximum of the °2 Theta: 9.6, 13.5, 17.4, 22.1, 23.1, 23.7, and 26.7.

An embodiment of the invention is also the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in form of its acetate that shows the following preferred peak maximum of the °2 Theta: 8.3, 9.1, 12.3, 24.3, 25.0, 26.7, 28.3.

An embodiment of the invention is also the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in form of its sulfate that shows the following preferred peak maximum of the °2 Theta: 5.6, 10.7, 13.8, 20.3, 20.8, 25.8, 27.6.

An embodiment of the invention is also the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in form of its physiologically acceptable salts as defined above.

An embodiment of the invention is also one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for the treatment and/or prophylaxis of diseases.

An embodiment of the invention is also one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the invention is also one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the invention is also one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired hemostatic disorders.

An embodiment of the invention is also one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying rare bleeding disorders.

An embodiment of the invention is also one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

Within the meaning of this invention, the terms "heavy menstrual bleeding, HMB" and "menorrhagia" are interchangeable.

An embodiment of the invention is also one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of heavy menstrual bleeding (HMB), postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

An embodiment of the invention is also one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

In the context of the present invention, the term "medical intervention" includes medical interventions associated with bleeding, such as surgery and transplantation. The definition of the term "medical intervention"also includes minor medical interventions that may cause bleeding, such as tooth extractions, periodontal (gum) surgery, dental implant placement, biopsies, e.g. dental, prostatic, and urinary biopsies, and the removal of urinary stones.

An embodiment of the invention is also the use of one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the invention is also the use of one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the invention is also the use of one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

An embodiment of the invention is also the use of one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

An embodiment of the invention is also a medicament comprising one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in combination with an inert, non-toxic, pharmaceutically suitable auxiliary.

An embodiment of the invention is also a medicament comprising one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) in combination with a further active compound selected from the group consisting of Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, activated prothrombin complex concentrates (aPCC) or prothrombin complex concentrates (PCCs), ε-aminocaproic acid, ethamsylate, paraaminobutyl

benzoic acid, tranexamic acid, desmopressin, danazol, combined oral contraceptive pills (COCPs), progestin intrauterine system, glucocorticoid receptor agonists, analgesics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

An embodiment of the invention is also a medicament comprising one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the invention is also a medicament comprising one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the invention is also a medicament comprising one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

An embodiment of the invention is also a medicament comprising one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66) for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

An embodiment of the invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in humans and animals with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, using an effective amount of one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66).

An embodiment of the invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in humans and animals with underlying hereditary or acquired bleeding disorders, using an effective amount of one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66).

An embodiment of the invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in humans and animals with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis, using an effective amount of one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66).

An embodiment of the invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in humans and animals with underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis, using an effective amount of one or more physiologically acceptable salts as defined above of the compound 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66).

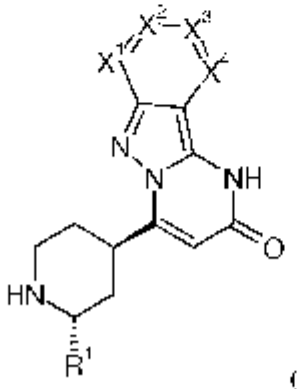
Solvates in the context of the invention are designated as those forms of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention which form a complex in the solid or liquid state by coordination with solvent molecules. Hydrates are a specific form of solvates, in which the coordination takes place with water. Hydrates are preferred solvates in the context of the present invention.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can exist in different stereoisomeric forms depending on their structure, i.e. in the form of configuration isomers or optionally also as conformation isomers (enantiomers and/or diastereomers, including those in the case of atropisomers). The present invention therefore includes the enantiomers and diastereomers and their particular mixtures. The stereoisomerically uniform constituents can be isolated from such mixtures of enantiomers and/or diastereomers in a known manner; chromatography processes are preferably used for this, in particular HPLC chromatography on an achiral or chiral phase.

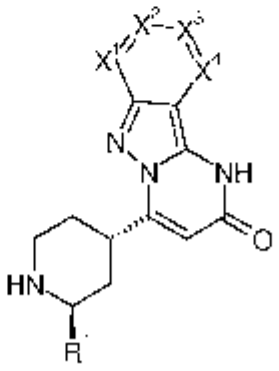
Where the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can occur in tautomeric forms, the present invention includes all the tautomeric forms.

Examples of stereoisomeric forms of the compounds of formula (I-A) or (I-B) or (IV) according to the invention are compounds of the formulae (I-A) or (I-B) as defined above, and compounds of the formula (IV) as defined below, wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl.

Formula (I-A), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, comprises the following trans-isomers:

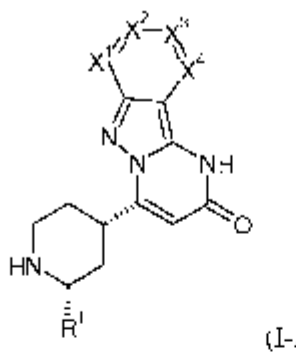


(I-A)

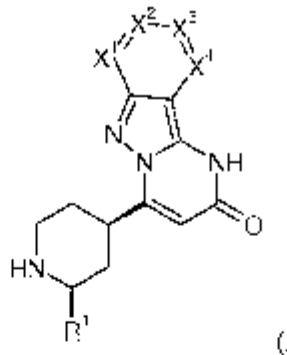


(I-A)

Formula (I-A), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, further comprises the following cis-isomers:

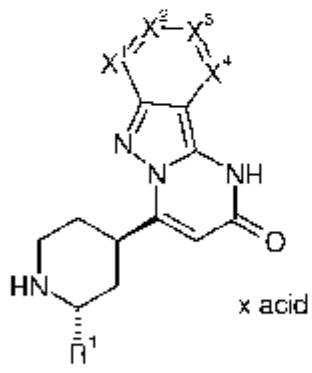


(I-A)



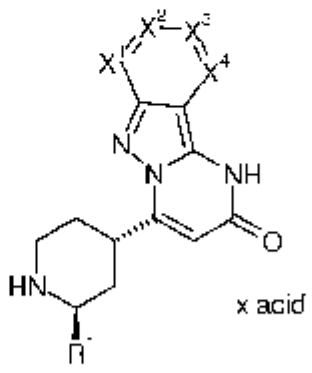
(I-A)

Formula (I-B), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, comprises the following trans-isomers:



x acid

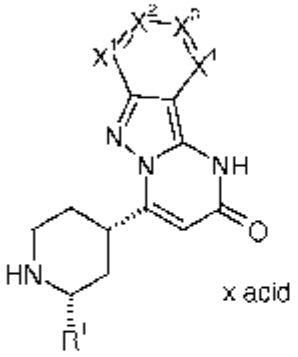
(I-B)



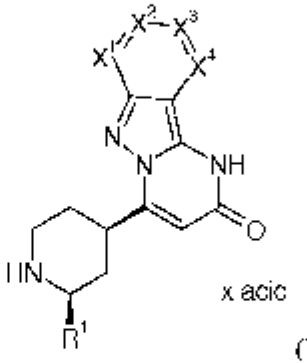
x acid

(I-B)

Formula (I-B), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, further comprises the following cis-isomers:

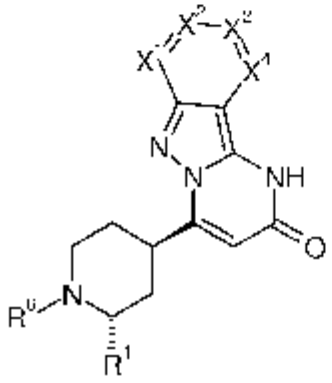


(I-B1)

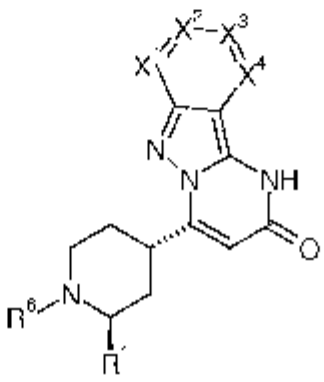


(I-B)

Formula (IV), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, comprises the following trans isomers:

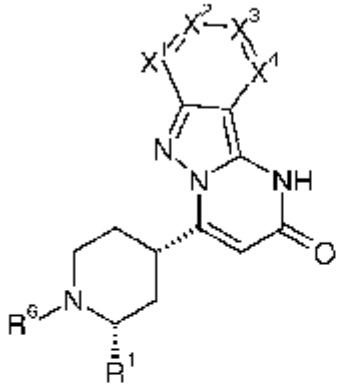


(IV)

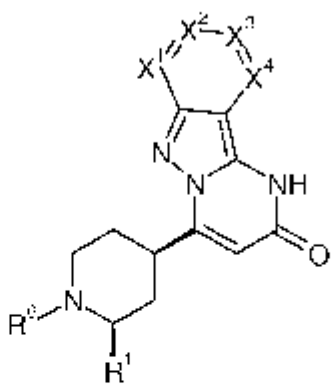


(IV)

Formula (IV), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, further comprises the following cis-isomers:



(IV)



(IV)

The present invention comprises all possible stereoisomeric forms, also in cases where no stereoisomerism is indicated.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (I-A), (I-B), and (IV), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, are present as mixtures of cis- and trans-isomers.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (I-A), (I-B), and (IV), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, are present as mixtures of cis- and trans-isomers, wherein more than 50%, more than 55%, more than 60%, more than 65%, more than 70%, more than 75%, more than 80%, more than 85%, more than 90%, more than 95%, more than 97%, more than 98%, or more than 99%, of the compounds of formulae (I-A), (I-B), and (IV) are present as trans-isomer.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (I-A), (I-B), and (IV), wherein the substituent R^1 has the meaning of C_1-C_4 alkyl, are present as the enantiomerically pure trans-isomers.

The present invention also encompasses all suitable isotopic variants of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention. An isotopic variant of a compound according to the invention is understood here to mean a compound in which at least one atom within the compound according to the invention has been exchanged for another atom of the same atomic number, but with a different atomic mass than the atomic mass which usually or predominantly occurs in nature. Examples of isotopes which can be incorporated into a compound according to the invention are those of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine, chlorine, bromine and iodine, such as ^{2}H (deuterium), ^{3}H (tritium), ^{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 and ^{131}I. Particular isotopic variants of a compound according to the invention, especially those in which one or more radioactive isotopes have been incorporated, may be beneficial, for example, for the examination of the mechanism of action or of the active compound distribution in the body; due to comparatively easy preparability and detectability, especially compounds labelled with ^{3}H or ^{14}C isotopes are suitable for this purpose. In addition, the incorporation of isotopes, for example of deuterium, can lead to particular therapeutic benefits as a consequence of greater metabolic stability of the compound, for example an extension of the half-life in the body or a reduction in the active dose required; such modifications of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention may therefore in some cases also constitute a preferred embodiment of the present invention. Isotopic variants of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be prepared by processes known to those skilled in the art, for example by the methods described below and the methods described in the working examples, by using corresponding isotopic modifications of the particular reagents and/or starting compounds therein.

The present invention moreover also includes prodrugs of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention. The term "prodrugs" here designates compounds which themselves can be biologically active or inactive, but are converted (for example metabolically or hydrolytically) into compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention during their dwell time in the body.

In the context of the present invention, the substituents have the following meaning, unless specified otherwise:

Alkyl in the context of the invention represents a straight-chain or branched alkyl radical having the number of carbon atoms stated in each case. The following may be mentioned by way of example and by way of preference: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-methylpropyl, *tert*-butyl, n-pentyl, isopentyl, 1-ethylpropyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl.

Haloalkyl in the context of the invention represents an alkyl radical as defined above being mono- or polyhalogenated up to the maximum possible number of substituents. In the case of polyhalogenation, the halogen atoms can be identical or different. Here, halogen represents fluorine, chlorine, bromine or iodine, in particular fluorine, chlorine or bromine.

Cycloalkyl or carbocycle in the context of the invention represents a monocyclic saturated alkyl radical having the number of ring carbon atoms stated in each case. The following may be mentioned by way of example and by way of preference: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

Alkenyl in the context of the invention represents a straight-chain or branched alkenyl radical having 2 to 6 carbon atoms and one or two double bonds. Preference is given to a straight-chain or branched alkenyl radical having 2 to 4 carbon atoms and one double bond. The following may be mentioned by way of example and by way of preference: vinyl, allyl, isopropenyl and n-but-2-en-1-yl.

Alkoxy in the context of the invention represents a straight-chain or branched alkoxy radical having 1 to 4 carbon atoms. The following may be mentioned by way of example and by way of preference: methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, 1-methylpropoxy, n-butoxy, isobutoxy and *tert* butoxy.

Haloalkoxy in the context of the invention represents an alkoxy radical as defined above being mono- or polyhalogenated up to the maximum possible number of substituents. In the case of polyhalogenation, the halogen atoms can be identical or different. Here, halogen represents fluorine, chlorine, bromine or iodine, in particular fluorine, chlorine or bromine.

Alkylamino in the context of the invention includes mono- and dialkylamino and represents an amino group wherein one or two hydrogen atoms are substituted with alkyl radicals.

A 5 to 6 membered Heteroaryl in the context of the invention represents a monocyclic aromatic heterocycle (heteroaromatic) which has a total of 5 or 6 ring atoms, which contains up to three identical or different ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and is attached via a ring carbon atom or, if appropriate, a ring nitrogen atom. The following may be mentioned by way of example and

by way of preference: furyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and triazinyl.

Halogen in the context of the invention includes fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preference is given to chlorine, bromine, or fluorine.

If radicals in the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are substituted, the radicals may, unless specified otherwise, be mono- or polysubstituted. In the context of the present invention, all radicals which occur more than once are defined independently of one another. Substitution by one, two or three identical or different substituents is preferred.

In the context of the present invention, the term "treatment" or "treat" includes the inhibition, delay, arrest, amelioration, attenuation, limitation, reduction, suppression, reversal or cure of a disease, a condition, a disorder, an injury and a health impairment, of the development, course or the progression of such states and/or the symptoms of such states. Here, the term "therapy" is understood to be synonymous with the term "treatment".

In the context of the present invention, the terms "prevention", "prophylaxis" or "precaution" are used synonymously and refer to the avoidance or reduction of the risk to get, to contract, to suffer from or to have a disease, a condition, a disorder, an injury or a health impairment, a development or a progression of such states and/or the symptoms of such states.

The treatment or the prevention of a disease, a condition, a disorder, an injury or a health impairment may take place partially or completely.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows;

R^1 is selected from hydrogen and C_1-C_4 alkyl;

X^1 is selected from nitrogen and $C\text{-}R^2$;

X^2 is selected from nitrogen and $C\text{-}R^3$;

X^3 is selected from nitrogen and $C\text{-}R^4$;

X^4 is selected from nitrogen and $C\text{-}R^5$;

with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkenyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, mono- or dialkylamino, C_3-C_7 cycloalkyl, 5 to 6 membered heteroaryl, the 5 to 6 membered heteroaryl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;

with the proviso that zero, one, two, or three of R^2 to R^5 are different from hydrogen,
and salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and C_1-C_4 alkyl;
X^1 is selected from nitrogen and C-R^2;
X^2 is selected from nitrogen and C-R^3;
X^3 is selected from nitrogen and C-R^4;
X^4 is selected from nitrogen and C-R^5;
with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and
R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkenyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, mono- or dialkylamino, hydroxy, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, 5 to 6 membered heteroaryl, the 5 to 6 membered heteroaryl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;
with the proviso that zero, one, two, or three of R^2 to R^5 are different from hydrogen,
and salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;
X^1 is selected from nitrogen and C-R^2;
X^2 is selected from nitrogen and C-R^3;
X^3 is selected from nitrogen and C-R^4;
X^4 is selected from nitrogen and C-R^5;
with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and
R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_2 alkoxy, C_1-C_2 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, dialkylamino, hydroxy, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, triazolyl (bonded via N), thiazolyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl (bonded via N or C), the pyrazolyl being optionally substituted with one or two substituents selected from C_1-C_4 alkyl, imidazolyl, pyrrolyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one or two substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;
with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,
and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are

defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;

X^1 is selected from nitrogen and C-R^2

X^2 is selected from nitrogen and C-R^3

X^3 is selected from nitrogen and C-R^4

X^4 is selected from nitrogen and C-R^5

with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, methyl, isopropyl, iso-butyl, sec-butyl, *tert*-butyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, cyano, amino, nitro, dimethylamino, hydroxy, carboxyl, cyclopropyl, cyclopentyl, triazolyl (bonded via N), thiazolyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl (bonded via N or C), the pyrazolyl being optionally substituted with one or two methyl groups, imidazolyl, pyrrolyl, and phenyl, the phenyl optionally being substituted with one or two substituents selected from methyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, fluorine and chlorine;

with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;

X^1 is selected from nitrogen and C-R^2

X^2 is selected from nitrogen and C-R^3

X^3 is selected from nitrogen and C-R^4

X^4 is selected from nitrogen and C-R^5

with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;

with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and C_1-C_4 alkyl;

X^1 is selected from nitrogen and C-R^2;

X^2 is selected from nitrogen and C-R^3;

X^3 is selected from nitrogen and C-R^4;

X^4 is selected from nitrogen and C-R^5;

with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and

R^2, R^3 and R^4 are hydrogen, and R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkenyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, mono- or dialkylamino, hydroxy, thiol, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, 5 to 6 membered heteroaryl, the 5 to 6 membered heteroaryl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy, or

a group of a formula selected from $-CO-NR^7R^8$, $-NH-CO-R^9$, $-CO-O-R^9$, $-CO-R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, CH_2CN, $-CH_2NR^{11}R^{12}$, $-CH_2OR^{10}$, wherein

R^7 and R^8 independently from each other represent hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_6 aryl, and 5-6 membered heteroaryl;

R^9 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_6 aryl, and 5-6 membered heteroaryl;

R^{10} represents C_1-C_4 alkyl;

R^{11} and R^{12} independently from each other represent hydrogen, and C_1-C_4 alkyl;

with the proviso that zero, one, two, or three of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkenyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, mono- or dialkylamino, hydroxy, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, 5 to 6 membered heteroaryl, the 5 to 6 membered heteroaryl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;

with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, dialkylamino, C_3-C_7 cycloalkyl, triazolyl (bonded via N), thiazolyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl (bonded via N or C), the pyrazolyl being optionally substituted with one or two substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one or two substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;

with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, dialkylamino, hydroxy, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, triazolyl (bonded via N), thiazolyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl (bonded via N or C), the pyrazolyl being optionally substituted with one or two substituents selected from C_1-C_4 alkyl, imidazolyl, pyrrolyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one or two substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;

with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, methyl, isopropyl, iso-butyl, sec-butyl, *tert*-butyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy cyano, amino, nitro, dimethylamino, hydroxy, carboxyl, cyclopropyl, cyclopentyl, triazolyl (bonded via N), thiazolyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl (bonded via N or C), the

pyrazolyl being optionally substituted with one or two methyl groups, imidazolyl, pyrrolyl, and phenyl, the phenyl optionally being substituted with one or two substituents selected from methyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, fluorine and chlorine;
with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,
and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;
X^1 is C-R^2
X^2 is C-R^3
X^3 is C-R^4
X^4 is C-R^5;
R^2, R^3, and R^4, are independently from each other selected from hydrogen, and fluorine;
R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, dialkylamino, hydroxy, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, triazolyl (bonded via N), thiazolyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl (bonded via N or C), the pyrazolyl being optionally substituted with one or two substituents selected from C_1-C_4 alkyl, imidazolyl, pyrrolyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one or two substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;
with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,
and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;
X^1 is C-R^2
X^2 is C-R^3
X^3 is C-R^4
X^4 is C-R^5;
R^3 is fluorine; R^2, and R^4, are hydrogen;
R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, dialkylamino, hydroxy, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, triazolyl (bonded via N), thiazolyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl (bonded via N or C), the pyrazolyl being optionally substituted with one or two substituents selected from C_1-C_4 alkyl, imidazolyl, pyrrolyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one or two substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;
with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, and phenyl, the phenyl optionally being substituted with one or two substituents selected from methyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, fluorine and chlorine;

with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen.

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4,

X^4 is C-R^5, and

R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined above.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is hydrogen or methyl;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5

R^2 to R^4 are selected from hydrogen and fluorine, and

R^5 is selected from halogen;

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows;

R^1 is hydrogen or methyl;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5

R^2 to R^4 are selected from hydrogen and fluorine, and

R^5 is selected from chlorine and bromine;

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is hydrogen;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5

R^2 to R^4 are hydrogen, and

R^5 is chlorine;

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is hydrogen;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5; and

R^2, R^3, and R^4 are hydrogen, R^5 is chlorine, in form of its hydrochloride salt.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is selected from hydrogen and methyl;

X^1, X^2, X^3 and X^4 are as defined above,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

R^1 is hydrogen,

X^1, X^2, X^3 and X^4 are as defined above,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are

defined as follows:

X^1 is N

X^2 is C-R^2

X^3 is C-R^1,

X^4 is C-R^5, and

R^1, R^2, R^4, and R^5 are as defined above,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

X^1 is C-R^2

X^2 is N,

X^3 is C-R^4,

X^4 is C-R^5, and

R^1, R^2, R^4, and R^5 are as defined above,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3,

X^3 is N,

X^4 is C-R^5, and

R^1, R^2, R^3, and R^5 are as defined above,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3,

X^3 is C-R^4,

X^4 is N, and

R^1, R^2, R^3, and R^4 are as defined above,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

X^1 is N,

X^2 is C-R^3,

X^3 is C-R^4,

X^4 is N, and

R^1, R^3, and R^4 are as defined above,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

According to an embodiment of the present invention, the compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are defined as follows:

X^1 is N,

X^3 is N,

X^2 is C-R^3,

X^4 is C-R^5, and

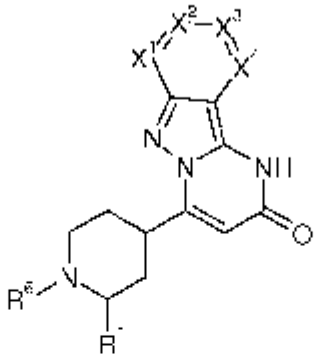
R^1, R^4 and R^5 are as defined above,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

The definitions of radicals indicated specifically in the respective combinations of radicals are replaced as desired irrespective of the particular combinations indicated for the radicals also by definitions of radicals of other combinations.

According to an embodiment of the invention, two or more of the embodiments mentioned above are combined.

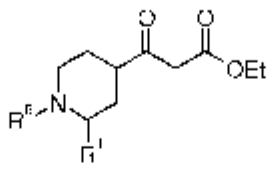
The invention furthermore provides a process for preparing the compounds of the formula (IV)



(IV)

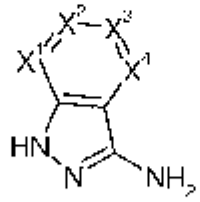
in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above and R^6 represents an amino protective group, wherein

[A] a compound of the formula (II-A)



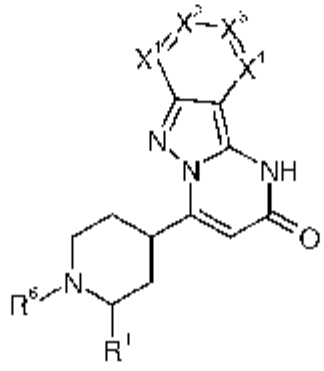
(II-A),

in which R^1 and R^6 each have the meaning given above, is reacted with a compound of the formula (III)



(III)

in which X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above in an inert solvent, optionally in the presence of a base, to give a compound of the formula (IV)

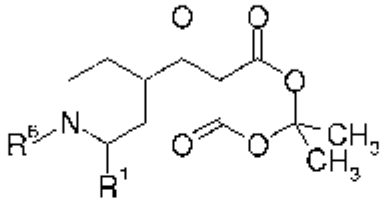


(IV)

in which R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above,

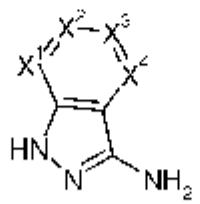
or

[B] a compound of the formula (II-B)



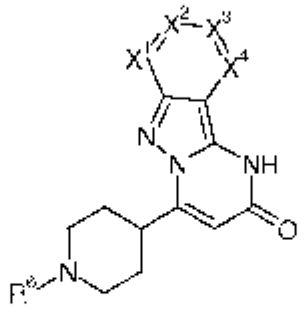
(II-B)

in which R^1 has the meaning given above and R^6 represents an amino protective group, is reacted with a compound of the formula (III)



(III)

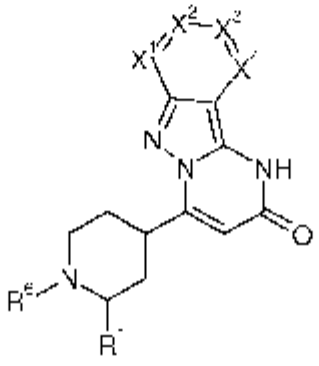
in which X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above in an inert solvent, optionally in the presence of a base, to give a compound of the formula (IV)



(IV)

in which R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above.

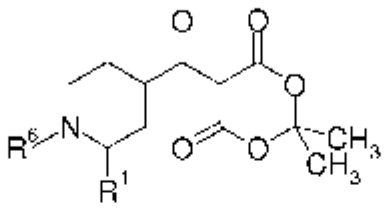
The invention furthermore provides a process for preparing the compounds of the formula (IV)



(IV)

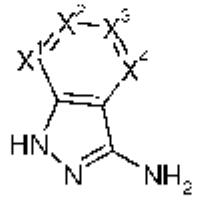
in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above and R^6 represents an amino protective group, wherein

[B] a compound of the formula (II-B)



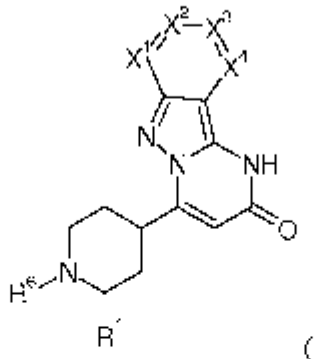
(II-B)

in which R^1 and R^6 each have the meaning given above, is reacted with a compound of the formula (III)



(III)

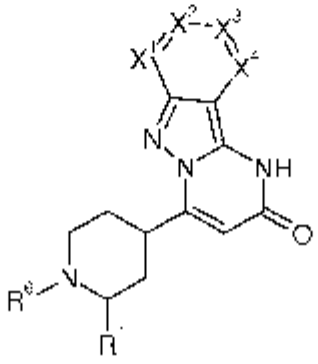
in which X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above in an inert solvent, optionally in the presence of a base, to give a compound of the formula (IV)



(IV)

in which R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above.

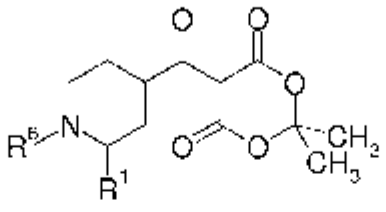
The invention furthermore provides a regioselective process for preparing the compounds of the formula (IV)



(IV)

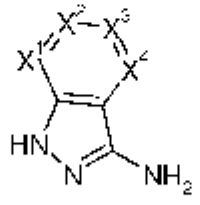
in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above and R^6 represents an amino protective group, wherein

[B] a compound of the formula (II-B)



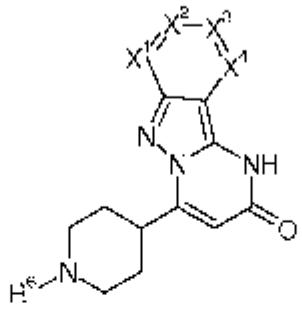
(II-B)

in which R^1 has the meaning given above and R^6 represents an amino protective group, is reacted with a compound of the formula (III)



(III)

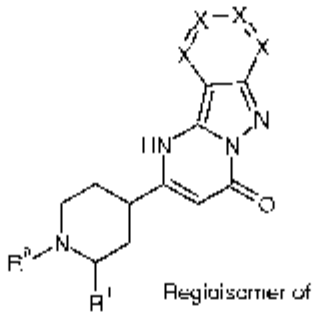
in which X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above in an inert solvent, optionally in the presence of a base, to give a compound of the formula (IV)



(IV)

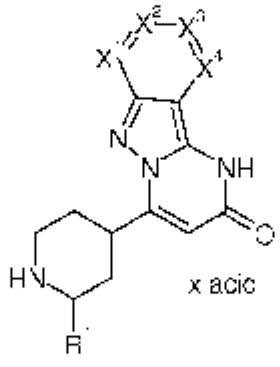
in which R', X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above, and R^5 represents an amino protective group.

The term "regioselective process" within the meaning of the invention is defined as a process that yields a compound of formula (IV) wherein less than 20%, less than 15%, less than 10%, less than 5%, less than 3%, less than 2%, less than 1%, less than 0.5%, less than 0.1% or 0% of the compound of formula (IV) is present as the regioisomer of the compound of formula IV shown below



Regioisomer of (IV)

According to an embodiment of the invention, R^5 is an acid cleavable amino protective group, such as *tert*-butoxycarbonyl (Boc), and the compound of the formula (IV) obtained in reaction [A] or [B] is reacted to the compound of the formula (I-B) by addition of an acid.



x acid

(I-B)

According to an embodiment of the invention, the compound of the formula (I-A) is obtained by treating the compound of formula (I-B) with a base.

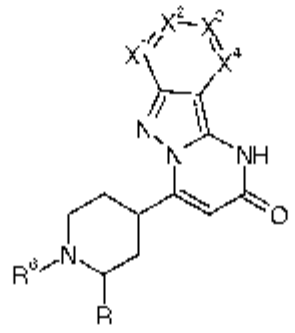
According to an embodiment of the invention, the compound of the formula (I-A) is obtained by treating the compound of formula (I-B) by a suitable chromatographic method by using a basic eluent.

According to an embodiment of the invention, R^6 is not cleavable by an acid and the compound of the formula (I-A) is obtained from the compound of formula (IV) by cleaving the amino protective group of the compound of formula (IV) for example by hydrogenation. Examples for this reaction are the cleavage of benzyloxycarbonyl (Cbz), and of optionally substituted benzyl.

According to an embodiment of the invention, the compound of the formula (I-B) is obtained by treating the compound of formula (I-A) with an acid.

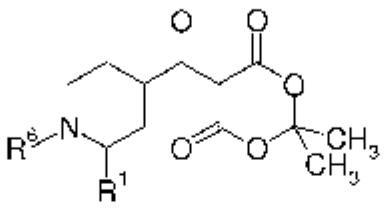
The resulting compounds of the formulae (I-A) or (I-B) are optionally converted with the appropriate (i) solvents and/or (ii) acids or bases into their solvates, salts and/or solvates of the salts.

The present invention also provides compounds of the general formula (IV)



(IV)

wherein R , R^6, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above.The present invention also provides a compound of the general formula (II-B)



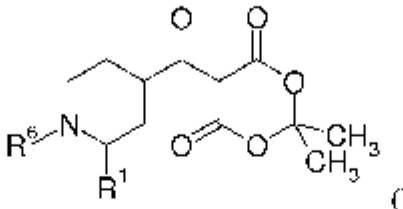
(II-B),

wherein

R^1 is selected from hydrogen and C_1-C_4 alkyl and

R^6 is an amino protective group.

The present invention also provides a compound of the general formula (II-B)



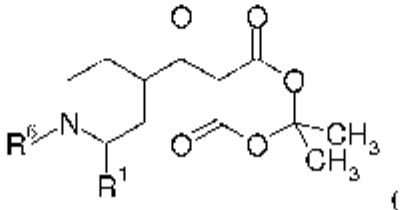
(II-B),

wherein

R^1 is selected from hydrogen and methyl and

R^6 is selected from *tert*-butoxycarbonyl (Boc), and benzyloxycarbonyl (Cbz).

The present invention also provides a compound of the general formula (II-B)



(II-B),

wherein

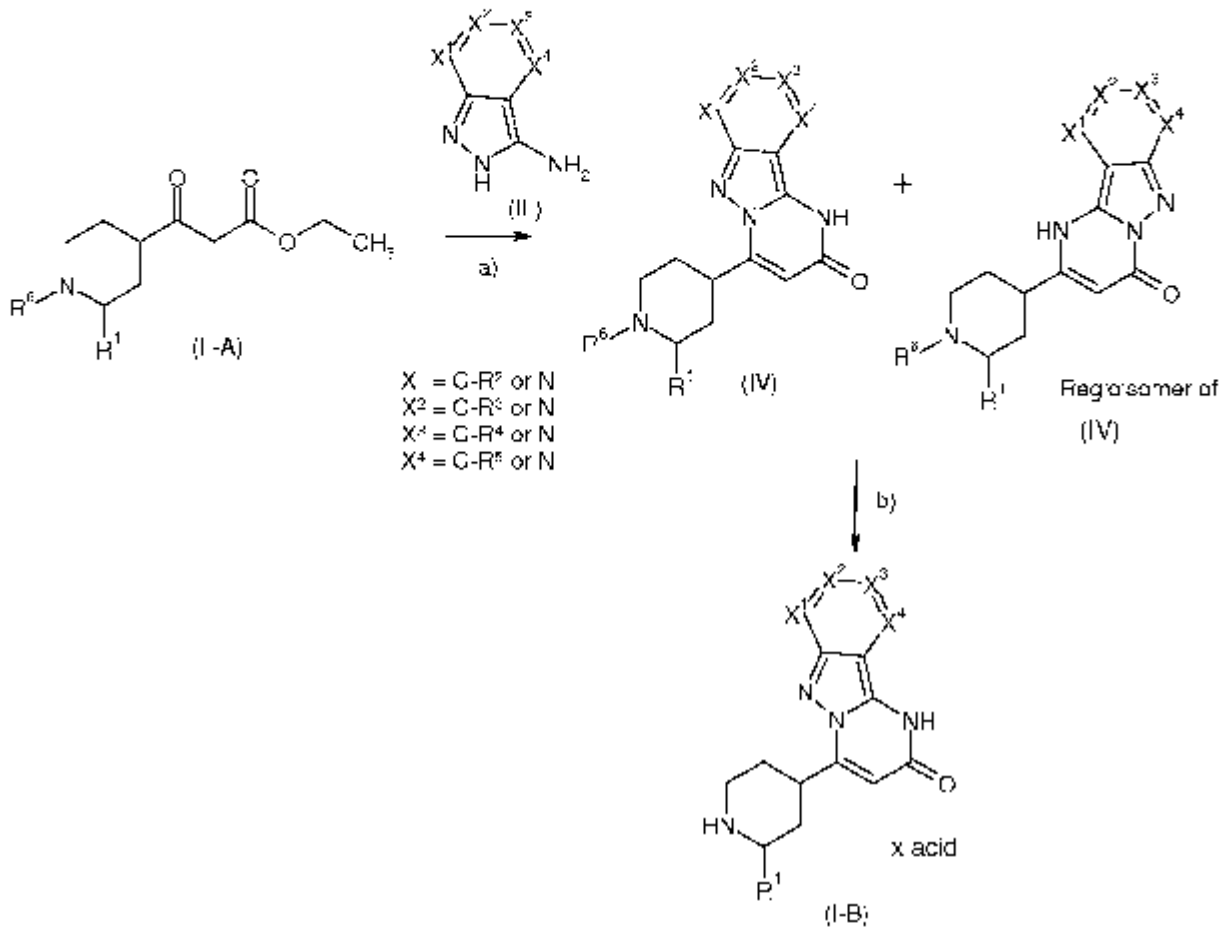
R^1 is selected from hydrogen and C_1-C_4 alkyl and

R^6 is *tert*-butoxycarbonyl (Boc).

Further compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can optionally also be prepared by converting functional groups of individual substituents, starting with the compounds of the formula (I-A) and (I-B) obtained by the above processes. These conversions are carried out by customary methods known to the person skilled in the art and include, for example, reactions such as nucleophilic and electrophilic substitutions, oxidations, reductions, hydrogenations, transition metal-catalyzed coupling reactions, eliminations, alkylation, amination, esterification, ester cleavage, etherification, ether cleavage, formation of carboxamides, and also the introduction and removal of temporary protective groups.

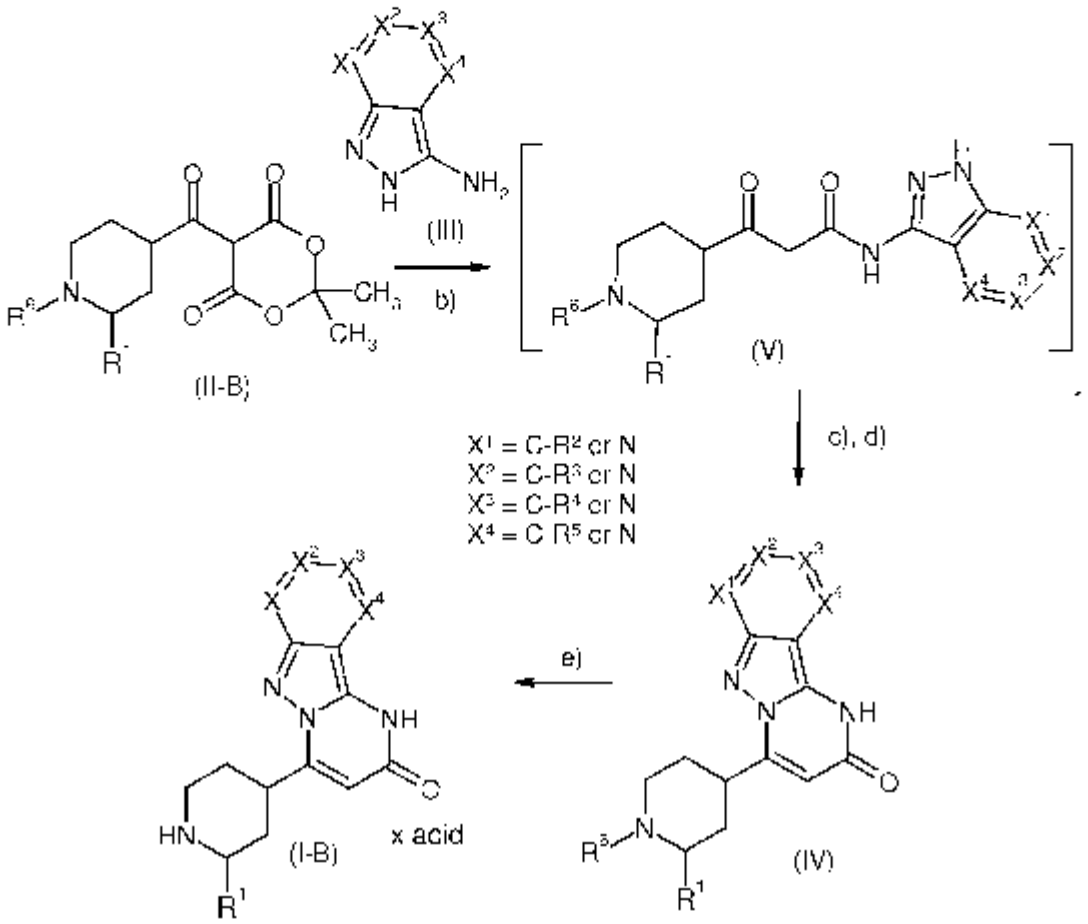
The preparation processes described can be illustrated in an exemplary manner by the synthesis schemes below (Schemes 1 and 2).

Scheme 1 (Reaction [A]): Synthesis of (aza)pyridopyrazolopyrimidinones or indazolopyrimidinones via the piperidinyl-beta-ketoester



[a) 1-methoxy-2-propanol, potassium phosphate, microwave, 15 minutes, 180 °C, b) HCl 4N in dioxane, RT or TFA, dichloromethane, RT]

Scheme 2 (Reaction [B]): Synthesis of (aza)pyridopyrazolopyrimidinones or indazolopyrimidinones via the piperidinyl Meldrum's acid derivative



[b) acetonitrile, 60 °C; c) evaporation of the solvent d) 1-methoxy-2-propanol, potassium phosphate, 110 °C, e) HCl 4N in dioxane, RT or TFA, dichloromethane, RT.]

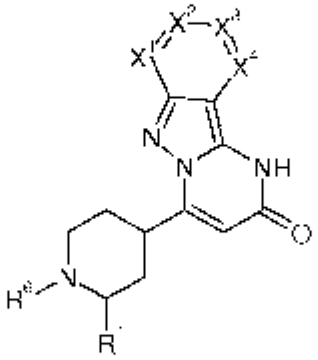
Suitable amino protecting groups (substituent R^6) in formulae (II-A), (II-B), and (IV) are *tert*-butoxycarbonyl (Boc), removed by a concentrated strong acid, benzyloxycarbonyl (Cbz), removed by hydrogenolysis, methyl or ethylcarbamate, removed by TMSI in $CHCl_3$ or HBr in AcOH, Trimethylsilylethyl carbamate (Teoc), removed by fluoride, p-Methoxybenzyl carbamate (Moz or MeOZ), removed by hydrogenolysis, 9-Fluorenylmethyl carbamate (Fmoc), removed by a base, and optionally substituted benzyl or benzylamine, removed by hydrogenolysis. Preferred for use as amino protective group is *tert*-butoxycarbonyl (Boc).

According to an embodiment of the invention, the amino protective group R^6 is selected from *tert*-butoxycarbonyl (Boc), and benzyloxycarbonyl (Cbz). Preferred for use as amino protective group is *tert*-butoxycarbonyl (Boc).

The reaction can also be carried out without protecting the amino group. In this case, R^6 is hydrogen.

According to an embodiment of the invention, the reaction is carried out without protecting the amino group. In this embodiment, R^6 is hydrogen.

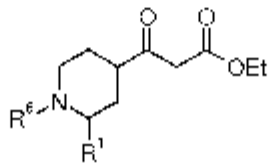
The invention furthermore provides a process for preparing the compounds of the formula (IV)



(IV)

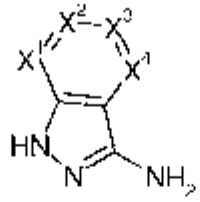
in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above and R^6 is hydrogen, wherein

[A] a compound of the formula (II-A)



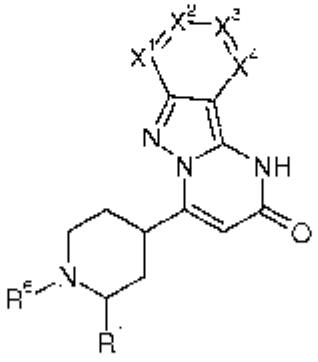
(II-A),

in which R^1 has the meaning given above and R^6 is hydrogen, is reacted with a compound of the formula (III)



(III)

in which X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above in an inert solvent, optionally in the presence of a base, to give a compound of the formula (IV)

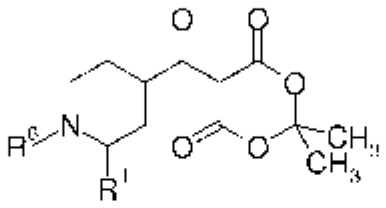


(IV)

in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above and R^6 is hydrogen.

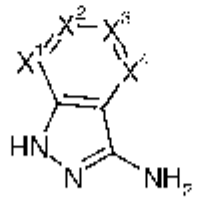
or

[B] a compound of the formula (II-B)



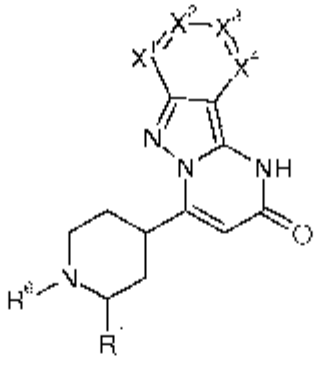
(II-B)

in which R^1 has the meaning given above and R^6 is hydrogen, is reacted with a compound of the formula (III)



(III)

in which X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above in an inert solvent, optionally in the presence of a base, to give a compound of the formula (IV)



(IV)

in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above, and R^6 is hydrogen.

Suitable solvents for the process steps (II-A) + (III) → (IV) + (regioisomer of (IV)) are inert solvents, for example, aliphatic alcohols such as methanol, ethanol, iso-propanol, 1-methoxy-2-propanol or *tert*-butanol, ethers such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether or diethylene glycol dimethyl ether, hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, hexane, cyclohexane or mineral oil fractions, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, trichloroethylene or chlorobenzene, or other solvents such as acetone, ethyl acetate, acetonitrile, pyridine, dimethyl sulphoxide, *N*,*N*-dimethylformamide, *N*,*N*-dimethylacetamide, *N*,*N*'-dimethylpropyleneurea (DMPU) or *N*-methylpyrrolidone (NMP). It is also possible to use mixtures of the solvents mentioned. Preference is given to polar solvents with high boiling points, such as toluene, 1-methoxy-2-propanol, and dioxane, or mixtures of these solvents.

The condensation process (II-A) + (III) → (IV) + (regioisomer of IV) may proceed in the absence of a base, in the presence of organic bases such as triethylamine or diisopropylethylamine, or in the presence of inorganic bases. Inorganic bases include alkali metal or alkali earth metal phosphates and carbonates such as potassium phosphate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium phosphate, or calcium carbonate. Preference is given to the presence of potassium phosphate.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (II-A) and (III) are reacted in the presence of a base, in particular in the presence of an inorganic base, preferably in the presence of potassium phosphate.

The condensation process (II-A) + (III) → (IV) + (regioisomer of IV) is generally carried out in a temperature range from 50 °C to 250 °C, preferably within 100 °C to 200 °C. Heating options include conventional heating below the boiling point of the solvent, under reflux, or above the boiling point of the solvent in a closed vial, or in a closed vial with the aid of a microwave reactor. Preference is given to heating the reaction in a microwave vial from 160°C to 200 °C.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (II-A) and (III) are reacted at a temperature of 50 °C to 250 °C, preferably at a temperature of 100 °C to 200 °C.

The condensation process (II-A) + (III) → (IV) + (regioisomer of IV) can be carried out at atmospheric, elevated or reduced pressure (for example from 0.5 to 25 bar). In general, the reactions are in each case carried out at atmospheric pressure to 15 bar.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (II-A) and (III) are reacted at a pressure between atmospheric pressure and 15 bar.

Typically, the condensation process (II-A) + (III) → (IV) + (regioisomer of IV) yields mixtures of regioisomers. The desired regioisomer is isolated by a suitable chromatographic method such as chromatography on silica gel, reverse-phase high-performance liquid chromatography, or preparative thin-layer chromatography. Inert solvents used as liquid phase include ethyl acetate, cyclohexane, dichloromethane, methanol, supercritical carbon dioxide, water, acetonitrile, and mixtures thereof. The desired regioisomer can further be isolated by crystallisation.

According to an embodiment of the invention, the compound of formula (IV) is isolated from the mixture of regioisomers.

The condensation process (II-B) + (III) → [(V)] → (IV) can be carried out in one single step without isolation of the intermediate (V), in two separate steps by changing the reaction conditions for the formation of (V) from (II-B) and (III) and the formation of (IV) from (V) but without purification of the

intermediate (V), or in two separate steps involving the purification of intermediate (V). Preference is given to a procedure with two separate steps without purification of the intermediate.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (II-B) and (III) are reacted in a first step to a compound of formula (V). The compound of formula (V) is reacted in a second step to the compound of formula (IV) without separation and purification of the intermediate (V). According to a further embodiment of the invention, the solvent is changed between the first and the second step.

Suitable solvents for the process steps (II-B) + (III) → (V) are, for example, aliphatic alcohols such as methanol, ethanol, iso-propanol, 1-methoxy-2-propanol or *tert*-butanol, ethers such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether or diethylene glycol dimethyl ether, hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, hexane, cyclohexane or mineral oil fractions, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, trichloroethylene or chlorobenzene, or other solvents such as acetone, ethyl acetate, acetonitrile, pyridine, dimethyl sulphoxide, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N,N'*-dimethylpropyleneurea (DMPU) or *N*-methylpyrrolidone (NMP). It is also possible to use mixtures of the solvents mentioned. Preference is given to using acetonitrile or toluene as solvents, or mixtures of these solvents.

Suitable solvents for the process steps (V) → (IV) are, for example, aliphatic alcohols such as methanol, ethanol, iso-propanol, 1-methoxy-2-propanol or *tert*-butanol, ethers such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether or diethylene glycol dimethyl ether, hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, hexane, cyclohexane or mineral oil fractions, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, trichloroethylene or chlorobenzene, or other solvents such as acetone, ethyl acetate, acetonitrile, pyridine, dimethyl sulphoxide, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N,N'*-dimethylpropyleneurea (DMPU) or *N*-methylpyrrolidone (NMP). It is also possible to use mixtures of the solvents mentioned. Preference is given to using 1-methoxy-2-propanol or toluene as solvents, or mixtures of these solvents.

The process (II-B) + (III) → (V) may proceed in the absence of a base, in the presence of organic bases such as triethylamine or diisopropylethylamine, or in the presence of inorganic bases. Inorganic bases include alkali metal or alkali earth metal phosphates and carbonates such as potassium phosphate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium phosphate, or calcium carbonate. Preference is given to reacting the compounds of formulae (II-B) and (III) in the absence of a base.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (II-B) and (III) are reacted in the absence of a base.

The condensation process (V) → (IV) may proceed in the absence of a base, in the presence of organic bases such as triethylamine or diisopropylethylamine, or in the presence of inorganic bases. Inorganic

bases include alkali metal or alkali earth metal phosphates and carbonates such as potassium phosphate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium phosphate, or calcium carbonate. Preference is given to reacting the compound of formula (V) to the compound of formula (IV) in the presence of potassium phosphate.

According to an embodiment of the invention, the compound of formula (V) is reacted to the compound of formula (IV) in the presence of a base, in particular in the presence of potassium phosphate.

According to an embodiment of the invention, wherein the compounds of formulae (II-B) and (III) are reacted to the compound of formula (V) and the compound of formula (V) is reacted to the compound of formula (IV) in one single step without isolation of the intermediate (V), the reaction is carried out in the presence of a base.

The process (II-B) + (III) → (V) is generally carried out in a temperature range of 0 °C to 100 °C, preferably from 40°C to 80°C.

According to an embodiment of the invention, the compounds of formulae (II-B) and (III) are reacted at a temperature of 0 °C to 100 °C, preferably of 40°C to 80°C.

The process (V) → (IV) is generally carried out in a temperature range of 0 °C to 150 °C, preferably from 60 °C to 130 °C.

According to an embodiment of the invention, the compound of formula (V) is reacted to a compound of formula (IV) at a temperature of 0 °C to 150 °C, preferably of 60°C to 130°C.

According to an embodiment of the invention, wherein R^6 is an acid cleavable amino protective group, such as *tert*-butoxycarbonyl, the compound of the formula (IV) obtained in reaction [A] or [B] is reacted to the compound of the formula (I-B) by addition of an acid. This reaction is carried out in a suitable solvent, e.g. dioxane.

Generally, the salts of formula (I-B) may be transformed to the respective free bases of formula (I-A) by any way known to the person skilled in art.

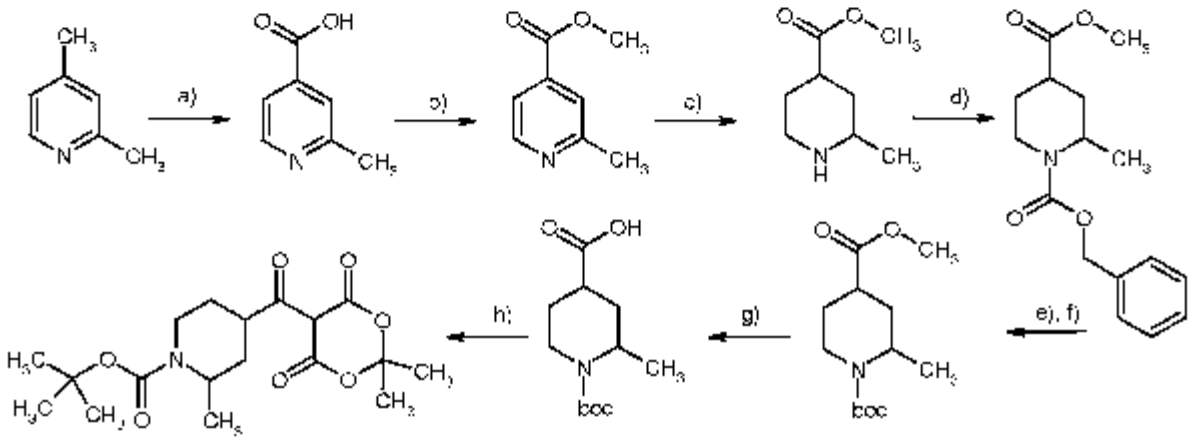
The compound of formula (I-B) may be reacted to the compound of formula (I-A) by treating the compound of formula (I-B) with a base. Preferred bases are ammonia, sodium hydroxide, $NaHCO_3$, and Na_2CO_3. This may also be achieved by a suitable chromatographic method by using a basic eluent.

According to an embodiment of the invention, the acid used to obtain the compound of the formula (I-B) from the compound of the formula (IV) is selected from hydrochloric acid, trifluoroacetic acid, acetic acid, sulphuric acid, maleic acid, tartaric acid, ascorbic acid, and salicylic acid.

According to an embodiment of the invention, wherein R^6 is not cleaved by an acid, the compound of the formula (I-A) is obtained from the compound of formula (IV) by cleaving the amino protection group of the compound of formula (IV) for example by hydrogenation. Examples for this reaction are the cleavage of benzyloxycarbonyl (Cbz), and of optionally substituted benzyl.

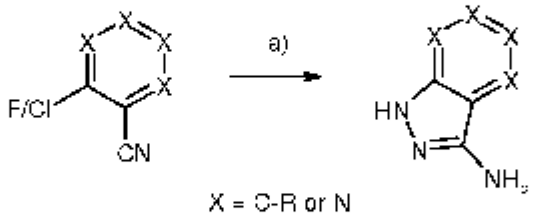
The compounds of the formulae (II-A), (III) and (II-B) are commercially available, known from the literature or can be prepared analogously to processes known from the literature or described in schemes 3 to 7 below. Schemes 8 and 9 relate to processes to obtain alkyl or (hetero)aryl compounds from the respective halogenated compounds.

Scheme 3: Synthesis of the methylpiperidinyl Meldrum's acid derivative



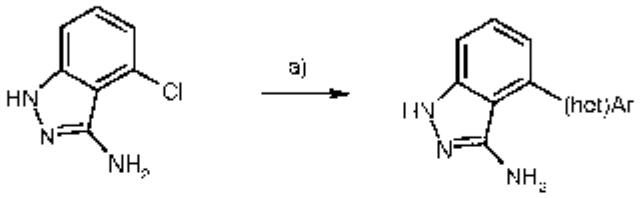
a) 2,4-lutidine, KMnO4, water, 80 0C; b) thionyl chloride, methanol, reflux; c) AcOH, platinum(IV)oxide, 20 bar, RT; d) benzyl chloroformate, diisopropylethylamine, dichloromethane, RT, then separation of the stereoisomers by chromatography on chiral phase; e) Pd/C, H2, ethanol, RT; f) di-tert-butyl dicarbonate, tetrahydrofurane, RT; g) lithium hydroxide, tetrahydrofuran/water, RT; h) 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, DMAP, EDCI, dichloromethane, RT.

Scheme 4: Synthesis of substituted (aza)aminoindazoles via SNAr of Fluoro-Cyano-Arenes with hydrazine



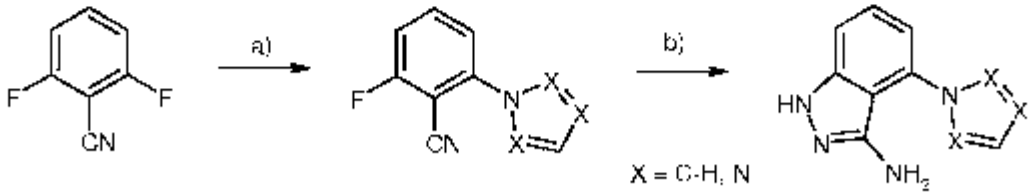
a) Hydrazine hydrate, ethanol, 70 °C, 8 h.

Scheme 5: Synthesis of 4-(heteroarylaminoindazoles via Suzuki reactions with 4-chloroaminoindazol



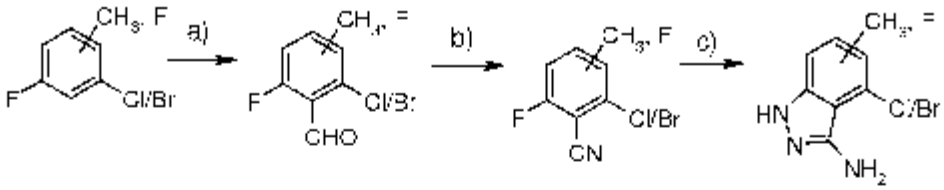
a) (Hetero)aryl boronic acid or boronic acid ester, (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (= Xphos precatalyst), ethanol/water/toluene 1:1:1, 1 M aqueous K_3PO_4-solution, 80 °C, 4 h.

Scheme 6: Synthesis of 4-di/triazolylaminoindazoles



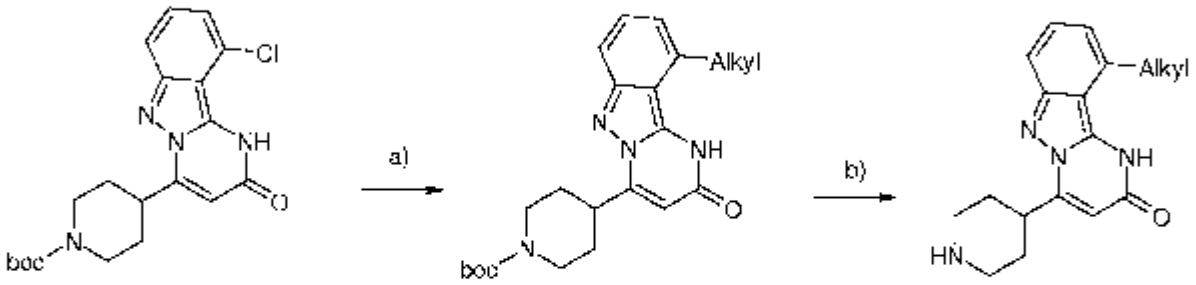
a) Diazole or triazole, dimethylsulfoxide, Cs_2CO_3, 50 °C, 11 h. b) hydrazine hydrate, ethanol, 70 °C, 7 h.

Scheme 7: Synthesis of methyl- and fluoro-analogs of 4-chloro and 4-bromoaminoindazoles



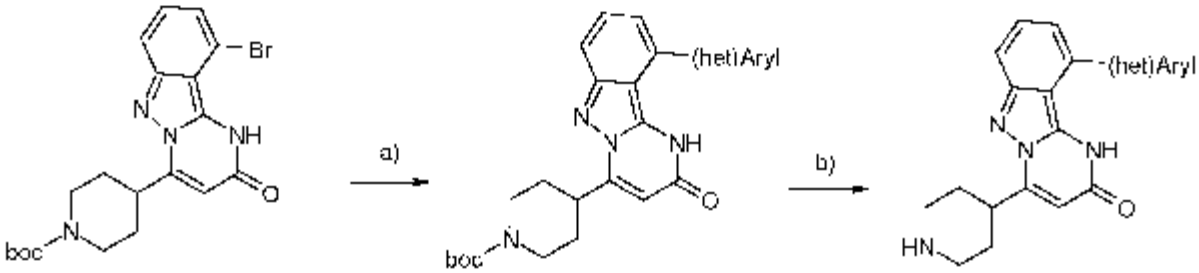
a) lithium diisopropyl amide, tetrahydrofuran, dimethyl formamide, -78°C, then acetic acid, water b) sodium lauryl sulfate, (diacetoxyiodo)benzene, ammonium acetate, water, 70 °C, 30 min c) hydrazine hydrate, ethanol, 70 °C, 7 h.

Scheme 8: Synthesis of 10-alkylindazolopyrimidinones via Negishi coupling of the chloro intermediate



a) Alkylzinc bromide, [(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimethylamino)-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)] palladium(II) methanesulfonate (= CPhos precatalyst), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl (= CPhos), tetrahydrofuran, RT, 16 h. b) 4N HCl in dioxane

Scheme 9: Synthesis of 10-(het)arylindazolopyrimidinones via Suzuki coupling of the bromo intermediate



a) (Hetero)aryl boronic acid or boronic acid ester, (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (= Xphos precatalyst), tetrahydrofuran, 1 M aqueous K_3PO_4 solution, 40 °C, 3 h. b) 4N HCl in dioxane.

Explanation of the figures:

Fig. 1: X-ray diffractogram of the acetate of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66).

Fig. 2: X-ray diffractogram of the maleate of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66).

Fig. 3: X-ray diffractogram of the sulfate of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66).

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention have useful pharmacological properties and can be employed for the prevention and treatment of disorders in humans and animals. The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention open up a further treatment alternative and are therefore an enrichment of pharmacy.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention bring about an inhibition of clot lysis (fibrinolysis), lead to an increase in clot stability (clot firmness) and thereby to a reduction of bleeding, re-bleeding and blood loss. These effects are due to direct inhibition of plasminogen, the central precursor of plasmin, a potent serine protease involved in the dissolution of fibrin blood clots.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are suitable for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders. The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are also suitable for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired hemostatic disorders. The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are also suitable for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary rare bleeding disorders. The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are also suitable for the treatment and/or prophylaxis of hereditary or acquired bleeding disorders, hereditary or acquired hemostatic disorders, and rare bleeding disorders.

Within the meaning of the present invention, the term underlying hereditary or acquired bleeding disorders comprises von Willebrand's disease, platelet disorders/dysfunctions like Glanzmann's thrombasthenia and thrombocytopenia, and vitamin K deficiency. PAI-1 deficiency, mild and moderate hemophilia, including hemophilia A (factor VIII deficiency), hemophilia B (factor IX deficiency), and hemophilia C (factor XI deficiency), symptomatic carriers of hemophilia and other hereditary bleeding disorders, autoimmune disorders that lead to the formation of antibodies against the coagulation factor, blood cancers, bone marrow diseases, infections, kidney failure, liver disease, medications, medications, including heparin, low molecular weight heparin, and coumarin derivatives, like warfarin, accidental injuries and surgical interventions leading to massive blood loss and resulting in a critical reduction in the level of coagulation factors which can lead to additional non-surgical bleeding complications (e.g. coagulopathic bleeding), acquired von Willebrand syndrome (AVWS), characterized by structural or functional defects of von Willebrand factor (VWF) that are secondary to autoimmune, lymphoproliferative or myeloproliferative, malignant, cardiovascular, or other disorders.

Within the meaning of the present invention, the term mild hemophilia is defined as a level of clotting factor activity of the respective deficient factor of 5% to 50% of the normal level, the term moderate hemophilia is defined as a level of clotting factor activity of the respective deficient factor of 1% to 5% of the normal level.

Within the meaning of the present invention, the term underlying hereditary or acquired hemostatic disorders is defined as pathological processes resulting in abnormal bleeding or clotting.

Within the meaning of the present invention, the term underlying hereditary rare bleeding disorders (RBD) is defined as bleeding disorders caused by hereditary disorders, that are less common than e.g. hemophilia A and B or von Willebrand disease. Rare bleeding disorders include deficiency of fibrinogen, prothrombin, factors V, combined factors V+VIII, factor VII, factor X, factor XI or factor XIII.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be used in a wide range of hemorrhagic conditions like upper gastrointestinal bleeding, hemorrhages caused by antifibrinolytics, and gynecological bleeding indications including menorrhagia (heavy menstrual bleeding, HMB), placental bleeding, postpartum hemorrhage and conisation of the cervix.

Within the meaning of the present invention, menorrhagia (heavy menstrual bleeding, HMB) is defined as menstrual blood loss of 60 ml or more per cycle, for example 60 to 80 ml per cycle, in particular more than 80 ml per cycle. Also within the meaning of the present invention and according to National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines, menorrhagia is defined for clinical purposes as excessive menstrual blood loss which interferes with the woman's physical, emotional, social and material quality of life, and which can occur alone or in combination with other symptoms.

In particular, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be used in menorrhagia (heavy menstrual bleeding, HMB) caused by underlying bleeding disorders, for example hereditary or acquired bleeding disorders, such as von Willebrand's disease, platelet disorders/dysfunctions like Glantzmann's thrombasthenia and thrombocytopenia, and vitamin K deficiency, PAI-1 deficiency, mild and moderate hemophilia, including hemophilia A (factor VIII deficiency), hemophilia B (factor IX deficiency), and hemophilia C (factor XI deficiency), symptomatic carriers of hemophilia and other hereditary bleeding disorders, such as deficiency of fibrinogen, prothrombin, factors V, combined factors V+VIII, factor VII, factor X, factor XI, or factor XIII, autoimmune disorders, blood cancers, bone marrow diseases, infections, kidney failure, liver disease, medications, including heparin, low molecular weight heparin, and coumarin derivatives, like warfarin, accidental injuries and surgical interventions leading to massive blood loss and resulting in a critical reduction in the level of coagulation factors, and acquired von Willebrand syndrome (AVWS).

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can also be used for reducing peri and postoperative blood loss and rebleeding during and after different surgical interventions, including cardiovascular surgery, including coronary artery bypass surgery, spinal surgery, trauma surgery, transplantation, including orthotopic liver transplantation, and hysterectomy, as well as transfusion requirements in patients with or without underlying bleeding disorders. Moreover, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be used for the prevention of recurrence of bleeding in patients after elective minor surgery like prostatic surgery including prostatectomy and

transurethral prostatic surgery, gynaecological surgery, urinary surgery, otolaryngological (ENT) surgery including tonsillectomy, and adenoidectomy, oral surgery, and dental surgery, in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can also be used for treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with liver diseases, including patients with end-stage liver diseases in patients with or without underlying bleeding disorders.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can also be used for treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with trauma and/or traumatic hyphaema, hemorrhagic stroke, acute promyelocytic leukaemia, and to block plasmin-induced proteolysis which may be of biological relevance during athero-thrombosis and inflammatory states, cancer and other diseases in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can also be used for the treatment and/or prophylaxis of hereditary or acquired bleeding disorders in patients including von Willebrand's disease, platelet disorders/dysfunctions like Glantzmann's thrombasthenia and thrombocytopenia, and vitamin K deficiency, PAI 1 deficiency, mild and moderate hemophilia, including hemophilia A (factor VIII deficiency), hemophilia B (factor IX deficiency), and hemophilia C (factor XI deficiency), symptomatic carriers of hemophilia and other hereditary bleeding disorders, such as deficiency of fibrinogen, prothrombin, factors V, combined factors V+VIII, factor VII, factor X, factor XI or factor XIII, autoimmune disorders, blood cancers, bone marrow diseases, infections, kidney failure, liver disease, medications, medications, including heparin, low molecular weight heparin, and coumarin derivatives, like warfarin, accidental injuries and surgical interventions leading to massive blood loss and resulting in a critical reduction in the level of coagulation factors, and acquired von Willebrand syndrome (AVWS).

The compounds of the present invention can be used either alone as monotherapy or in combination with other therapies to address a bleeding disorder. For instance, co-administration of one or more compounds of the invention with a plasma-derived or recombinant coagulation factor such as factor VIIa, factor VIII, factor IX or desmopressin is believed useful for treating hemophilia.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can also be used for treating synovitis, wherein the synovitis may be associated with cartilage damage and is associated with hemarthrosis in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can also be used for the treatment of nosebleed (epistaxis) caused by trauma or other causes in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can also be used for the treatment and/or prophylaxis of hereditary or acquired bleeding disorders in patients.

The present invention further relates to the use of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular the aforementioned diseases.

An embodiment of the present invention is also a compound of formula (I-A) or (I-B) according to the invention for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of diseases.

An embodiment of the present invention is also a compound of formula (I-A) or (I-B) according to the invention for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the present invention is also a compound of formula (I-A) or (I-B) according to the invention for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the present invention is also a compound of formula (I-A) or (I-B) according to the invention for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, including otolaryngological, cardiovascular, and spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis.

An embodiment of the present invention is also a compound of formula (I-A) or (I-B) according to the invention for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, including otolaryngological, cardiovascular, and spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis.

An embodiment of the present invention is also a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention in combination with an inert, non-toxic, pharmaceutically suitable auxiliary.

An embodiment of the present invention is also a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention in combination with a further active compound selected from the group consisting of Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, activated prothrombin complex concentrates

(aPCC) or prothrombin complex concentrates (PCCs), ε-aminocaproic acid, ethamsylate, paraaminobutyl benzoic acid, tranexamic acid, desmopressin, danazol, combined oral contraceptive pills (COCPs), progestin intrauterine system, glucocorticoid receptor agonists, analgesics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

An embodiment of the present invention is also a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention as described above for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the present invention is also a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention as described above for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

An embodiment of the present invention is also a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention as defined above for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

An embodiment of the present invention is also a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention as defined above for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

An embodiment of the present invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders in humans and animals using an effective amount of at least one compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention or a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention as defined above.

An embodiment of the present invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders in humans

and animals using an effective amount of at least one compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention or a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention as defined above.

An embodiment of the present invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders in humans and animals using an effective amount of at least one compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention or a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention as defined above, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

An embodiment of the present invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders in humans and animals using an effective amount of at least one compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention or a medicament comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) according to the invention as defined above, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis.

The efficacy of the compounds of formula (I-A) and (I-B) according of the invention for the treatment and/or prophylaxis of hereditary or acquired bleeding disorders, and of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis, can be demonstrated for example by a reduction in blood loss (quantitative and laboratory values), by a shortened duration of bleeding, by an increased clot firmness, by a lower incidence of recurrent bleeding, by an improved quality of life, which may in the case of menorrhagia be determined by the Menorrhagia Impact Questionnaire, the number of medical visits, and/or by improved compliance due to less frequent dosing as compared to e.g. lysine analogs, including tranexamic acid and ε-aminocaproic acid.

The compound of formula (I-A) or (I-B) need not be, but is optionally administered with one or more agents currently used to prevent or treat the disorder in question. The effective amount of such other agents depends on the amount of compound of the invention present, the type of disorder or treatment. These are generally used in the same dosages and with administration routes as used hereinbefore or about from 1 to 99% of the heretofore employed dosages. The present invention further relates to medicaments containing at least one of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention and one or more further active substances, in particular for the treatment and/or prophylaxis of the aforementioned diseases. As suitable combination active substances, we may mention for example and preferably:

Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, activated prothrombin complex concentrates (aPCC) or prothrombin complex concentrates (PCCs), ε-aminocaproic acid, ethamsylate, paraaminobutyl benzoic acid, tranexamic acid, desmopressin, danazol, combined oral contraceptive pills (COCPs), progestin intrauterine systems, glucocorticoid receptor agonists, analgesics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in a combination with the coagulation factor commonly known as Factor VIII, any derivatives, fragments, muteins or conjugates thereof.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in a combination with the coagulation factor commonly known as Factor IX, any derivatives, fragments, muteins or conjugates thereof.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in a combination with the coagulation factor commonly known as Factor VIIa, any derivatives, fragments, muteins or conjugates thereof.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in a combination with activated prothrombin complex concentrates (aPCCs) or prothrombin complex concentrates (PCCs).

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in a combination with antifibrinolytic agents such as, by way of example and preferably, ε-aminocaproic acid, ethamsylate, paraaminobutyl benzoic acid, and tranexamic acid.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in a combination with desmopressin.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in a combination with danazol.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in combination with combined oral contraceptive pills (COCPs) such as, by way of example and preferably, combinations of an estrogen, for example the synthetic estrogen ethinylestradiol or the natural estrogens estradiol and estradiolderivatives, preferably estradiolester, such as estradiolvalerate and estradiolhydrate, and a gestagen for example progesterone, trimegestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, cyproterone acetate, chlormadinone acetate, nestorone, levonorgestrel, norgestimate, desogestrel, ethonogestrel (3-Ketodesogestrel), nomegestrol acetate (NOMAC), norethisterone acetate (NETA), drospirenone, gestodene, dienogest, norethindrone acetate, danazole, norgestrel, and tanaproget.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in combination with intrauterine devices, including progestine impregnated intrauterine devices, e.g. LNG-IUS levonorgestrel intrauterine system.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in combination with a glucocorticoid receptor agonist, such as, by way of example and preferably, cortisol, cortisone, hydrocortisone, prednisone, methyl-prednisolone, prednylidene, deflazacort, fluocortolone, triamcinolone, dexamethasone or betamethasone.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as by way of example and preferably acetylsalicylic acid, diclofenac, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, mefenamic acid, meclofenamic acid, and naproxen.

In an embodiment of the invention, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in combination with analgesics, such as by way of example and preferably, acetaminophen, acetanilide, aminobenzoic acid, antipyrine, calcium or choline salicylate, codeine, phenatecin, phenyltoloxamine citrate, salicylamide, sodium salicylate, and sodium para-aminobenzoate.

An embodiment of the invention is also a medicament, comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) as defined above in combination with a further active compound selected from the group consisting of Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, activated prothrombin complex concentrates (aPCC) or prothrombin complex concentrates (PCCs), ε-aminocaproic acid, ethamsylate, paraaminobutyl benzoic acid, tranexamic acid, desmopressin, danazol, hormonal treatments, including combined oral contraceptive pills (COCPs), progestin intrauterine system, glucocorticoid receptor agonists, analgesics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

An embodiment of the invention is also a medicament as defined above for the treatment and/or prophylaxis of hereditary or acquired bleeding disorders, trauma, surgery, stroke, menorrhagia, including heavy menstrual bleeding in women with underlying bleeding disorders, postpartum hemorrhage, liver diseases, and hereditary angioedema.

An embodiment of the invention is also a method for the treatment and/or prophylaxis of hereditary or acquired bleeding disorders, trauma, surgery, stroke, menorrhagia, including heavy menstrual bleeding in women with underlying bleeding disorders, postpartum hemorrhage, liver diseases, and hereditary angioedema in humans and animals using an effective amount of at least one compound of the formula (I-A) or (I-B) as defined above or a medicament as defined above.

The present invention further relates to medicaments that contain at least one compound of formula (I-A) or (I-B) according to the invention, usually together with one or more inert, non-toxic, pharmaceutically suitable auxiliaries, and use thereof for the aforementioned purposes.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention may be effective after systemic and/or local administration. For this purpose they can be applied in a suitable way, e.g. by oral, parenteral, pulmonary, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, or otic administration or as implant or stent.

For these routes of application, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be administered in suitable dosage forms.

Dosage forms functioning according to the prior art, for rapid and/or modified release of the compounds according to the invention, which contain the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention in crystalline and/or amorphized and/or dissolved form, e.g. tablets (uncoated or coated tablets, for example with enteric coatings or coatings with delayed dissolution or insoluble coatings, which control the release of the compound formula (I-A) or (I-B) according to the invention), tablets or films/wafers that disintegrate rapidly in the oral cavity, films/lyophilizates, capsules (for example hard or soft gelatin capsules), sugar-coated pills, granules, pellets, powders, emulsions, suspensions, aerosols or solutions, are suitable for oral administration.

Parenteral administration can take place avoiding an absorption step (e.g. intravenous, intraarterial, intracardiac, intraspinal or intralumbar) or including absorption (e.g. intramuscular, subcutaneous, intracutaneous, percutaneous or intraperitoneal). Injection and infusion preparations in the form of solutions, suspensions, emulsions, lyophilizates or sterile powders are suitable, among others, as dosage forms for parenteral application. Intravenous administration can take place for example by bolus administration or by continuous infusion.

Inhaled pharmaceutical forms (including powder inhalers, nebulizers), nasal drops, nasal solutions or nasal sprays, tablets, films/wafers or capsules for lingual, sublingual or buccal application, suppositories, ear or eye preparations, vaginal capsules, aqueous suspensions (lotions, shaking mixtures), lipophilic suspensions, ointments, creams, transdermal therapeutic systems (e.g. patches), milk, pastes, foams, dusting powders, implants or stents for example are suitable for other routes of administration.

In one embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be administered in the form of nasal drops, nasal solutions or nasal sprays for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent nosebleed in patients, in particular in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

In one embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be administered in the form of patches soaked with the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention and applied to the wound for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients, in particular in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders. In one embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered intramuscular, rectal or transvaginal for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with trauma and other forms of acute bleeding, in particular in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

In one embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered in form of a swish and swallow or a lozenge for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent mouth bleeding in patients, in particular in patients with underlying hereditary or acquired bleeding disorders. A swish and swallow route of administration is defined as the administration of a liquid substance to the oral mucosa by swishing the drug inside the mouth for a certain amount of time then allowed to be swallowed. The drug action is both topical and systemic.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can also be used *in vitro* or *ex vivo* to inhibit fibrinolysis, for example for *in vitro*/*ex vivo* assays, to inhibit fibrinolysis in blood and plasma products, to pretreat catheters and other medicinal devices and equipment, for surface coatings or in biological samples.

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be transformed to the aforementioned dosage forms. This can take place in a manner known per se by mixing with inert, non-toxic, pharmaceutically suitable auxiliaries. These auxiliaries include *inter alia* carriers (for example microcrystalline cellulose, lactose, mannitol), solvents (e.g. liquid polyethylene glycols), emulsifiers and dispersants or wetting agents (for example sodium dodecyl sulphate, polyoxysorbitan oleate), binders (for example polyvinylpyrrolidone), synthetic and natural polymers (for example albumin), stabilizers

(e.g. antioxidants such as ascorbic acid), colorants (e.g. inorganic pigments, for example iron oxides) and taste and/or odour correctants.

An embodiment of the invention are pharmaceutical compositions comprising at least one compound of formula (I-A) or (I-B) according to the invention, preferably together with at least one inert, non-toxic, pharmaceutically suitable auxiliary, and the use of these pharmaceutical compositions for the above cited purposes.

For the prevention or treatment of disease, the appropriate dosage of a compound of the invention (when used alone or in combination with other agents) will depend on the type of disease to be treated, the type of compound, the severity and course of the disease, whether the compound is administered for preventive or therapeutic purposes, previous therapy, the patient's clinical history and response to the compound, and the discretion of the attending physician. The compound is suitably administered to the patient at one time or over a series of treatments. Depending on the type and severity of disease, about 0.1 µg/kg to 100 mg/kg of the compound is an initial candidate dosage for administration to the patient, whether for example, by one or more separate administrations, or by continuous infusion. A typical daily dosage might range from about 0.1 µg/kg to 100 mg/kg or more, depending on the factors mentioned above. For repeated administrations over several days or longer, depending on the condition, the treatment is sustained until a desired suppression of disease symptoms occurs. An initial higher loading dose, followed by one or more lower doses may be administered. However, other dosing regimen may be useful. The progress of this therapy is easily monitored by conventional techniques and assays.

In general, it has proved advantageous, in the case of parenteral administration, to administer amounts of about 2 to 300 mg/kg body weight every 24 hours to achieve effective results. For oral application, the dosage is about 2 to 600 mg/kg body weight every 24 hours.

According to a further embodiment, it has proved advantageous, in the case of oral or parenteral administration, to administer amounts in a range of from 0.1 to 300 or from 0.5 to 50 or from 1 to 50 or from 7 to 10 mg/kg body weight every 24 hours to achieve effective results.

Nevertheless, it may optionally be necessary to deviate from the stated amounts, namely depending on body weight, route of administration, individual response to the active substance, type of preparation and time point or interval when application takes place. Thus, in some cases it may be sufficient to use less than the aforementioned minimum amount, whereas in other cases the stated upper limit must be exceeded. When applying larger amounts, it may be advisable to distribute these in several individual doses throughout the day.

According to a further embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered orally once or twice or three times a day. According to a further embodiment, the

compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered orally once or twice a day. According to a further embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered orally once a day. For the oral administration, a rapid release or a modified release dosage form may be used.

According to a further embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered orally once or twice or three times a day on 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 days per month. According to a further embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered orally once or twice or three times a day on 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 consecutive days per month. According to a further embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered orally once or twice or three times a day on 3 or 4 or 5 or 6 or 7 days per month. According to a further embodiment, the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention are administered orally once or twice or three times a day on 3 or 4 or 5 or 6 or 7 consecutive days per month.

The following practical examples explain the invention. The invention is not limited to the examples.

The percentages in the following tests and examples are percentages by weight, unless stated otherwise; parts are parts by weight. Proportions of solvents, dilution ratios and concentrations for liquid/liquid solutions refer in each case to the volume.

A. Examples

Abbreviations and acronyms:

[α]	specific rotation value
AcOH	acetic acid
Boc	*tert*- butoxycarbonyl
br.	broad signal (NMR coupling pattern)
CDI	*N,N'*-carbonyldiimidazole
Conc.	concentrated
CPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-bis(*N,N*-dimethylamino)-1,1'-biphenyl
δ	NMR shift in ppm
d	doublet (NMR coupling pattern)
DCM	dichloromethane
DIPEA	diisopropyl ethyl amine
DMAP	4-*N,N*-dimethylaminopyridine
DMF	*N,N*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EDCI	*N*-ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ESI	electrospray ionisation (MS)
GC-MS	gas chromatography coupled to mass spectrometry
HATU	1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate
HOBt	1-hydroxybenzotriazole hydrate
HPLC	high performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography coupled to mass spectrometry
m	multiplet (NMR coupling pattern)
MS	mass spectrometry
MTBE	*tert*-butyl methyl ether
NMR	nuclear magnetic resonance
q	quartet (NMR coupling pattern)
R_t	retention time
RT	room temperature
s	singlet (NMR coupling pattern)
t	triplet (NMR coupling pattern)
TFA	trifluoroacetic acid
UV	ultraviolet
WL	wavelength
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Preparative HPLC

Method 1A

Column: Chromatorex C18 48 µm 100x30 5µm. Flow: 50 mL/min. Eluent: A: acetonitrile B: water/0.1% formic acid. Gradient 20% A → 90% A

Method 2A

Column: Xbridge 100x30 5µm. Flow: 50 mL/min. Eluent: A: acetonitrile B: water/0.2% ammonia. Gradient 10% A → 95% A

LC-MS-Methods:

Method 1B

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC system; column: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 1 mm; eluent A: 1 l water + 0.25 ml 99% HCOOH, eluent B: 1 l acetonitrile + 0.25 ml 99% HCOOH; gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A; oven: 50°C; flow: 0.40 ml/min; UV-detection: 208 – 400 nm.

Method 2B

Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 series; column: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5 µm; Eluent A: 1 l water + 0.01 mol ammonium carbonate, eluent B: 1 l acetonitrile; gradient: 0.0 min 98% A → 0.2min 98% A → 3.0 min 5% A→ 4.5 min 5% A ; Oven: 40°C; Flow: 1.75 ml/min; UV-detection: 210 nm

Method 3B

Instrument: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity; Column: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50% formic acid, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50% formix acid; Gradient: 0.0 min 97% A → 0.5 min 97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A Oven: 50°C; Flow: 0.3 ml/min; UV-detection: 210 nm.

Method 4B

Instrument MS: Waters (Micromass) ZQ; Instrument HPLC: Agilent 1100 Series; Column: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 L water + 0.01 mol ammonium carbonate, Eluent B: 1 L acetonitrile; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2min 98% A → 3.0 min 5% A→ 4.5 min 5% A ; Oven: 40°C; Flow: 1.75 ml/min; UV-detection: 210 nm

Method 5B

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC system; column: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 30 x 2 mm; eluent A: 1 l water + 0.25 ml 99% formic acid , eluent B: 1 l acetonitrile + 0.25 ml 99% formic acid; gradient: 0.0 min 90% A → 1.7 min 5% A → 2.0 min 5% A oven: 50°C; flow: 0.60 ml/min; UV-detection: 208 – 400 nm.

Method 6B

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC system; column: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 1 mm; eluent A: 1 l water + 0.25 ml 99% formic acid, eluent B: 1 l acetonitrile + 0.25 ml 99% formic acid; gradient: 0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A oven: 50°C; flow: 0.35 ml/min; UV-detection: 210 – 400 nm.

Method 7B

Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Series; Column: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 L water + 0.01 mol ammonium carbonate, Eluent B: 1 L acetonitrile; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2min 98% A → 3.0 min 5% A→ 4.5 min 5% A ; Oven: 40°C; Flow: 1.75 ml/min; UV-detection: 210 nm.

Method 8B

Instrument: Agilent MS Quad 6150;HPLC: Agilent 1290; Column: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 2.1 mm; Eluent A: 1 l water + 0.25 ml 99% formic acid, Eluent B: 1 l acetonitrile + 0.25 ml 99% formic acid; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A → 1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A Oven: 50°C; Flow: 1.20 ml/min; UV-Detection: 205 – 305 nm.

Preparative Separation of Diastereomers:

Method 1C

Phase: Chiracel OD-H, 5 µm 25 mm x 50 mm, eluent: CO_2/methanol 81;19; pressure: 135 bar, temperatur eluent: 38 °C; temperature zyklon: 40 °C, pressure zyklon: 24 bar, flow:200 g/min; UV-Detection: 210 nm.

Method 2C

Phase: Daicel AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluent: iso hexane/ethanol 7/3; temperatur: 25 °C; flow:20 ml/min; UV-Detection: 230 nm.

Method 3C

Phase: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluent: iso-hexane/ethanol 6:4; temperatur: 25 °C; flow:15 ml/min; UV-Detection: 220 nm.

Method 4C

Phase: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm 250 mm x 30 mm, eluent: iso-hexane/isopropanol 1/1; temperatur: 25 °C; flow: 35 ml/min; UV-Detection: 230 nm.

Method 5C

Phase: Daicel Chiralpak AS-H 5 µm 25 mm x 20 mm; eluent: iso-hexane/ ethanol 70;30; temperatur: 25 °C; flow:20 ml/min; UV-Detection: 220 nm.

Preparative Separation of Enantiomers:

Method 1D

Phase: Daicel Chiralpak IC, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluent: iso hexan/isopropanol 70;30; temperature: 30 °C; flow: 20 ml/min; UV-Detection: 230 nm.

Analytical Separation of Diastereomers:

Method 1E

Phase: 250 mm x 4.6 mm Chiracel OD-H 5 µm. eluent: methanol, temperature: 35 °C, flow: 4 ml/min, UV-Detection: 210 nm

Method 2E

Phase: 250 mm x 4.6 mm Daicel Chiralpak AD-H 5 µm. eluent: iso-hexane/ethanol 1/1, temperature: 30 °C, flow:1.0 ml/min; UV-Detection: 220 nm

Method 3E

Phase: 250 mm x 4.6 mm Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm. eluent: iso-hexane/ethanol/TFA/H_2O 60%/40%/0.2%/1% , temperature: 40 °C, flow:1.0 ml/min; UV-Detection: 220 nm

Method 4E

Phase: 250 mm x 4.6 mm Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm. eluent: iso-hexane/2-propanol 1/1, temperature: 30 °C, flow:1.0 ml/min; UV-Detection: 220 nm

Method 5E

Phase: Daicel Chiralpak AS H 5 µm 25 mm x 4.6 mm; eluent: iso-hexane/ ethanol 70:30; temperatur : 30 °C, flow: 1 ml/min. UV-Detection: 220 nm

Analytical Separation of Enantiomers:

Method 1F

Phase: 250 mm x 4.6 mm Daicel Chiralpak AY-H 5 µm, eluent: iso-hexan/ethanol 9/1, temperature: 45 °C, flow:1.0 ml/min; UV-Detection: 220 nm

GC-MS-Methods:

Method 1G

Instrument: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; Column: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; constant Helium flow: 1.20 ml/min; Oven: 60°C; Inlet: 220°C; Gradient: 60°C, 30°C/min → 300°C (hold for 3.33 min).

Method 2G

Instrument: Thermo DFS, Trace GC Ultra; Column: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; constant Helium flow: 1.20 ml/min; Oven: 60°C; Inlet: 220°C; Gradient: 60°C, 30°C/min → 300°C (hold for 3.33 min).

Other Remarks

Microwave Instrument: Biotage Initiator

Starting materials and intermediates:

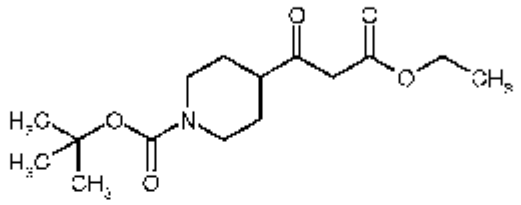
General Procedures:

General Procedure 1A: Condensation of (aza)aminoindazoles under standard conditions.

A mixture of *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (1 eq) and the corresponding (aza)aminoindazol (1eq.) in acetonitrile was stirred at 60 °C until HPLC and/or LC-MS indicated complete consumption of the starting material. After evaporating the solvent under vacuo the crude product was dissolved in 1-methoxy-2-propanol and then potassium phosphate (2 eq) was added in to the mixture. The reaction mixture was stirred at 110 °C until complete consumption of the intermediate. The work-up is described individually for each example.

Example 1A

Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate

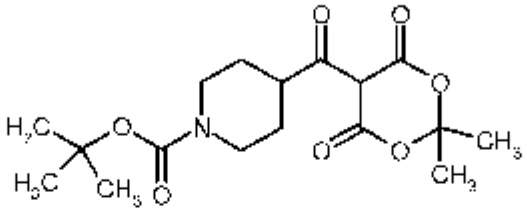


To a solution of boc-isonipecotic acid (150 g, 654 mmol) in tetrahydrofuran (2100 mL) was added di-1*H*-imidazol-1-ylmethanone (159 g, 981 mmol) and *N*,*N*-dimethylpyridin-4-amine (40.0 g, 327 mmol) at RT. The mixture was stirred at RT for 15h (CAUTION: moderate gas evolution). In a second flask, a suspension of potassium 3-ethoxy-3-oxopropanoate (200 g, 1.18 mol) and magnesium dichloride (112 g, 1.18 mol) in tetrahydrofuran (2100 mL) was heated to 50°C for 15 h. The resulting warm suspension was slowly added to the first flask under extensive stirring. The resulting mixture was stirred at RT for 20 h. Tetrahydrofuran was evaporated in vacuo, water (1500 mL) and ethyl acetate (1500 mL) were added. The mixture was cooled to 10 °C and 3N aqueous HCl was added until pH 1 was achieved. The organic phase was separated, the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (1500 mL) and the combined organic phases were washed with 10% aq. $NaHCO_3$ (750 mL) and 10% aq. NaCl (750 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo to yield the title compound (182 g, 505 mmol) in a purity of 83%.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.00 min, MS (ESIPos): m/z = 300 $[M-H]^+$

Example 2A

Tert-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate

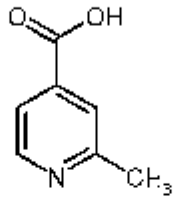


To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid (10 g, 43.6 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (6.9 g, 47.98 mmol) in 100 ml dichloromethane was added 4-dimethylaminopyridin (8.0 g, 65.42 mmol). After cooling the mixture to 0 °C 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (11.7 g, 61.1 mmol) was added in portions and then the reaction mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was treated with 50 ml of water and then the layers were separated. The organic layer was extracted with HCl 1M, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under vacuo to yield the title compound (14 g, 86% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.10 min, MS (ESIPos): m/z = 354 $[M-H]^+$

Example 3A

2-Methylisonicotinic acid

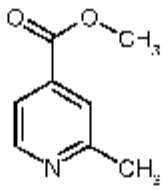


To a solution of 2,4-lutidine (280 g, 2.61 mol) in water (3.0 l) at 80 °C was added potassium permanganate (826 g, 5.23 mol) in small portions over 3 h. The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight. The mixture was filtered through silica gel and then the filtrate was evaporated under vacuo until a volume of approximately of 20 ml was achieved. Then the solution was treated with HCl 37% (450 ml) until pH 3-4 was achieved. The solution was kept 1 h at 0 °C and then the resulting solid was filtered, washed with water at 0 °C and finally dried under vacuo overnight over phosphorus pentoxide to yield the title product (130 g, 36% of theory).

LC-MS (Method 3B): R_t = 0.20 min, MS (ESIPos): m/z = 138 $[M+H]^+$

Example 4A

Methyl 2-methylisonicotinate

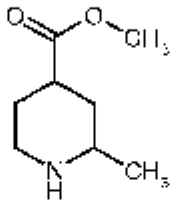


To methanol (1.54 l) at -10 °C was added slowly thionyl chloride (401 g, 3.37 mol) and the solution was stirred 10 minutes at 0 °C. Then was added 2-methylisonicotinic acid (154 g, 1.20 mol) and the reaction mixture was stirred at reflux temperature overnight. The mixture was evaporated under vacuo, then diluted in ethyl acetated and finally treated with a 10% sodium hydrogen carbonate aqueous solution until pH 7 was achieved. After separation of the layers the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. All collected organic phases were dried over magnesium sulfate, evaporated under dried under vacuo. The crude product was used in the next step without further purification (113.0 g, 48% of theory), 72% purity).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.43 min, MS (ESIPos): m/z = 152 $[M+H]^+$

Example 5A

Methyl 2-methylpiperidine-4-carboxylate

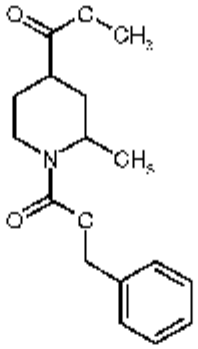


To acetic acid (700 ml) were added methyl 2-methylisonicotinate (79 g, 523 mmol) and platinum (IV) oxide (7.83 g, 34.5 mmol). The mixture was hydrogenated in the autoclave at RT and 20 bar during two days. After this time platinum (IV) oxide (5.00 g, 22.2 mmol) was added again and the mixture was hydrogenated during two days more at RT and 20 bar. After filtration of the catalyst the filtrate was evaporated under vacuo to obtain the title compound in quantitative yield.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.15 min, MS (ESIPos): m/z = 158 $[M+H]^+$

Example 6A

(±)-*Cis*-1-benzyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate and (+)-*Cis*-1-benzyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate



To a solution of methyl 2-methylpiperidine-4-carboxylate (138 g , 394 mmol) in dichloromethane (620 ml) was added *N,N* diisopropylethylamine (331 g, 2.56 mol). The mixture was cooled to 0 °C and then benzyl chloroformate (80.6 g, 473 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred 30 min at RT and then water was added in to the mixture. After separation of the layers the aqueous phase was extracted with dichloromethane and the collected organic layers were washed with water, dried over magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by silica gel chromatography with petrolether/ethyl acetate 8/2 and finally the stereoisomers were separated by chromatography on chiral phase (Method 1D) to yield the title compounds in enantiomerically pure form.

(±)-*Cis* 1-benzyl 4-methyl 2-methylpiperidine 1,4-dicarboxylate:

Yield: (26.7 g, 23% of theory)

HPLC (Method 1E): R_t = 14.48 min

$[\alpha]^{23}_D$ = –54.2 (*c* 0.9, acetonitrile)

(+)-*Cis*-1-benzyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate:

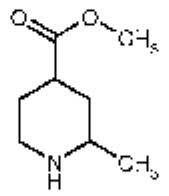
Yield: (23.3 g, 20% of theory)

HPLC (Method 1F): R_t = 11.21 min

$[\alpha]^{22}_D$ = +60.0 (*c* 0.365, acetonitrile)

Example 7A

Cis-methyl 2-methylpiperidine-4-carboxylate

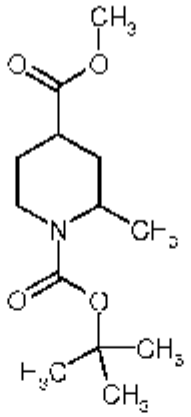


A solution of ( )-*cis*-1-benzyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (25.00 g, 85.8 mmol) in ethanol (250 ml) was treated with palladium on charcoal 10% (1.83 g, 1.72 mmol) under hydrogen atmosphere at normal pressure and RT for 16 h. The mixture was filtered through celite and the filtrate was evaporated and dried under vacuo to yield the title compound (13.95 g, 96% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.15 min, MS (ESIPos): m/z = 158 $[M+H]^+$

Example 8A

Cis-1-*tert*-butyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate

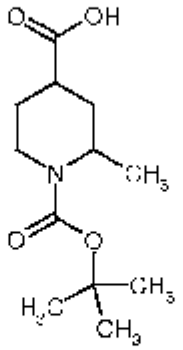


To a solution of *cis*-methyl 2-methylpiperidine-4-carboxylate obtained in example 7A (12.95 g, 82.34 mmol) in tetrahydrofuran (250 ml) under argon atmosphere was added di-*tert*-butyl dicarbonate (21.58 g, 98.88 mmol) and the reaction mixture was stirred at RT overnight. The mixture was evaporated under vacuo and the crude product was dissolved in ethyl acetate and treated with a 10% citric acid aqueous solution. After separation of the layers the organic layer was washed with 10% citric acid aqueous solution, with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and finally with brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to yield the title compound (27.16 g, 96% of theory, 75% pure according NMR). The crude product was used in the next step without further purification.

MS (ESIPos): m/z = 258 $[M+H]^+$

Example 9A

Cis-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylpiperidine-4-carboxylic acid

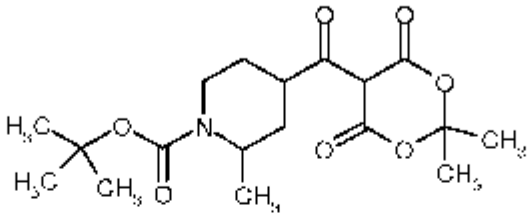


To a solution of *cis* 1 *tert* butyl 4 methyl 2 methylpiperidine 1,4 dicarboxylate obtained in example 8A) (27.16 g, 79.16 mmol, 75% purity) in a mixture of tetrahydrofuran (250 ml) and water (125 ml) was added lithium hydroxide (10.1 g, 422 mmol) and the mixture was stirred overnight at RT. The mixture was evaporated under vacuo and was diluted in water and ethyl acetate. After separation of the layers the aqueous phase was treated with HCl 37% until pH 4 was achieved and then was extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under vacuo to yield the title compound (18.4 g, 95% of theory).

^{1}H-NMR (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).

Example 10A

( )-*Cis-tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]-2-methylpiperidine-1-carboxylate



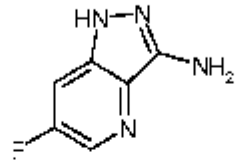
To a solution of *cis*-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylpiperidine-4-carboxylic acid obtained in example 9A (17.3 g, 71.0 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (11.3 g, 78.0 mmol) in dichloromethane (190 ml) was added 4-dimethylaminopyridin (13.1 g, 107 mmol). After cooling the mixture to 0 °C, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (19.13 g, 100.0 mmol) was added in portions and then the reaction mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was treated with water and then the layers were separated. The organic layer was washed with HCl 1M, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under vacuo to yield the title compound (20.8 g, 79% of theory).

LC MS (Method 1B): R_t = 1.16 min, MS (ESIPos): m/z = 370 $[M-H]^+$

$[\alpha]^{20}$= –71.36 (c, 0. 625, methanol) WL=589 nm

Example 11A

6-Fluoro-1*H*-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



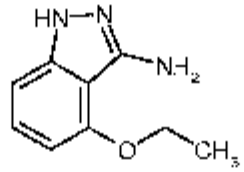
To a solution of 3,5-difluoro-2-pyridinecarbonitrile (2.00 g, 14.3 mmol, 1 eq) in ethanol (36 mL) was added hydrazine hydrate (1.04 mL, 21.4 mmol, 1.5eq) at RT. The mixture was heated to 70°C for 15 h. After cooling to RT, the resulting suspension was evaporated. The residue was triturated with ethyl acetate (20 mL), filtered, the residue was washed with ethyl acetate (5 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound 6-fluoro-1*H*-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine (0.56 g, 80% purity, 80% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.10 min, MS (ESIPos): m/z = 153 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.75 (br. s, 1H), 8.26 (dt, 1H), 7.58 (dd, 1H), 5.47 (br. s, 2H).

Example 12A

4-Ethoxy-1*H*-indazol-3-amine



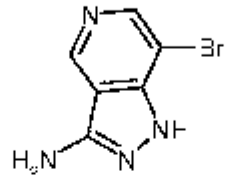
To a solution of 2-ethoxy-6-fluorobenzonitrile (2.00 g, 12.1 mmol, 1 eq) in ethanol (30 mL) was added hydrazine hydrate (0.884 mL, 18.1 mmol, 1.5eq) at RT. The mixture was heated to 70°C for 30 h. After cooling to RT, water (20 mL) was added, the mixture was extracted with ethyl acetate (2x 50 mL), the combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over MgSO4, filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with MTBE (10 mL), filtered and the residue was dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound 4-ethoxy-1*H*-indazol-3-amine (1.01 g, 47% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.76 min, MS (ESIPos): m/z = 178 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 13A

7-Bromo-1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-amine

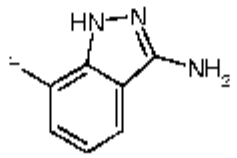


A solution of 3,5-dibromopyridine-4-carbonitrile (2.10 g, 8.02 mmol) and hydrazine hydrate (0.90 g, 17.6 mmol) in ethanol (18 mL) was heated in a microwave at 125 °C for 1 h. The precipitate was collected and washed with a mixture of petrol ether and ethanol to obtain the title compound (1.27 g, 72% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.37 min, MS (ESIPos): m/z = 213 $[M+H]^+$

Example 14A

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

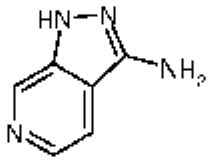


2,3-Difluorobenzonitril (1.00 g, 7.19 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.54 g, 10.7 mmol). After stirring at 70 °C for 16 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (0.98 g, 91% of theory)

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.45 min, MS (ESIPos): m/z = 152 $[M+H]^+$

Example 15A

1*H*-Pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-amine

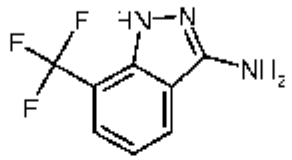


3-Fluoro-isonicotinonitrile (0.50 g, 4.10 mmol) was dissolved in ethanol (8 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.31 g, 6.1 mmol). After stirring at 70 °C for 16 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (0.66 g, 100% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 0.51 min, MS (ESIPos): m/z = 135 $[M+H]^+$

Example 16A

7-(Trifluoromethyl)-1*H*-indazol-3-amine

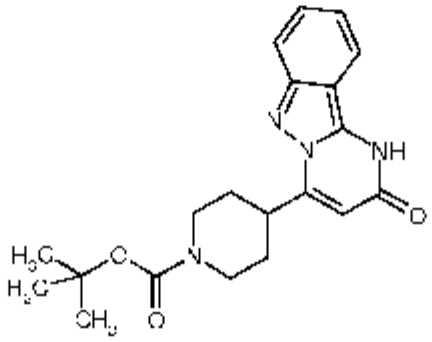


2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)-benzonitrile (1.00 g, 5.29 mmol) was dissolved in ethanol (11 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.40 g, 7.9 mmol). After stirring at reflux for 16 h, the mixture was cooled to RT, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (1.07 g, 100% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.74 min, MS (ESIPos): m/z = 202 $[M-H]^+$

Example 17A

Tert-butyl 4-(4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

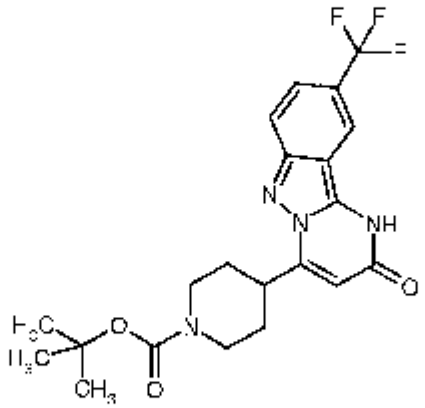


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.50 g, 5.01 mmol, 1 eq), 1*H*-indazol-3-amine (1.00 g, 7.52 mmol, 1.5 eq) and potassium phosphate (2.13 g, 10.0 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (15 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was neutralized (pH 6-7) by the addition of 1N HCl, diluted with water (60 mL), and extracted with ethyl acetate (2x, 100 mL and 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (25 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with acetonitrile (5 mL). The precipitate was filtered, washed with acetonitrile (8 mL) and dried for 2 h at 50°C in vacuo to give the title compound (239 mg, 13% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.98 min, MS (ESIPos): m/z = 369 $[M+H]^+$

Example 18A

Tert-butyl 4-[2-oxo-9-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

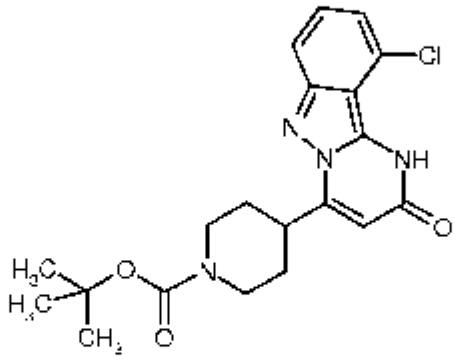


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (450 mg, 81% purity, 1.22 mmol, 1 eq), 5-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-3-amine (245 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) and potassium phosphate (517 mg, 2.43 mmol, 2 eq) were suspended in dioxane (4.3 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 150°C for 1 h. Another 1eq of *tert*-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate was added and the mixture was heated in a microwave to 150°C for 1 h. Again, 1eq of *tert*-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate was added and the mixture was heated in a microwave to 150°C for 1 h. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was diluted with water (20 mL), and extracted with ethyl acetate (2x, 50 mL and 25 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with aqueous ammonium hydroxide and acetonitrile was evaporated in vacuo. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (30 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo to yield the title compound (47 mg, 9% of theory) as solid.

LC MS (Method 1B): R_t = 1.17 min, MS (ESIPos): m/z = 437 $[M-H]^+$

Example 19A

Tert-butyl 4-(10-chloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

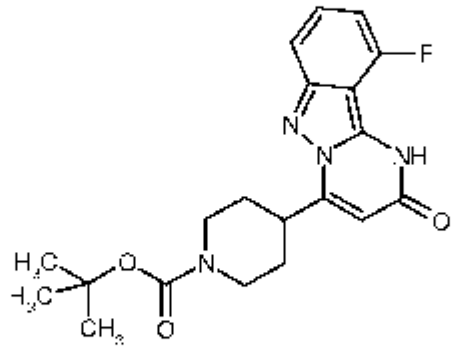


Tert butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (9.11 g, 30.4 mmol, 1.5 eq), 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (3.4 g, 20.3 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (8.61 g, 40.6 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (70 mL) and split to seven 20 mL microwave vials. The vials were capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. Another 1.5 eq of *tert*-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate was added in 1-methoxy-2-propanol (2 mL for each vial), and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min again. After cooling to RT, the combined suspensions were evaporated in vacuo, diluted with water (150 mL), neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl, and extracted with ethyl acetate (2x, 200 mL). The combined organic phases were washed with water (2x 100 mL) and brine (50 mL) and evaporated in vacuo. The partially crystalline residue was triturated with ethyl acetate (50 mL). The precipitate was filtered, washed with ethyl acetate (20 mL) and acetonitrile (10 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (2.63 g, 96% purity, 31% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.12 min, MS (ESIPos): m/z = 403 $[M-H]^+$

Example 20A

Tert-butyl 4-(10-fluoro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate



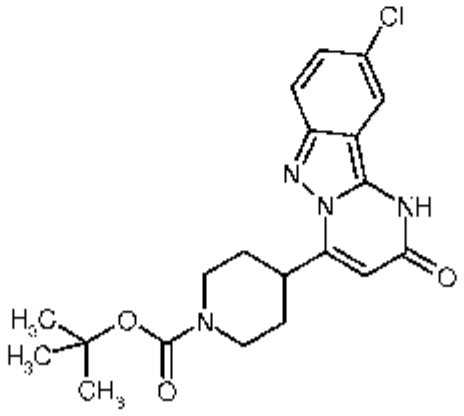
Tert butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (0.66 g, 2.2 mmol, 1 eq), 4-fluoro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 3.31 mmol, 1.5 eq) and potassium phosphate (0.936 g, 4.41 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (9 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was

diluted with water (15 mL), neutralized (pH 5-6) by the addition of 1N HCl, and extracted with ethyl acetate (2x, 15 mL). The combined organic phases were evaporated in vacuo. The residue was triturated with water (30 mL), filtered, and the residue was resuspended in acetonitrile (30 mL). The precipitate was filtered, washed with acetonitrile (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (62 mg, 7% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.02 min, MS (ESIPos): m/z = 387 $[M+H]^+$

Example 21A

Tert-butyl 4-(9-chloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

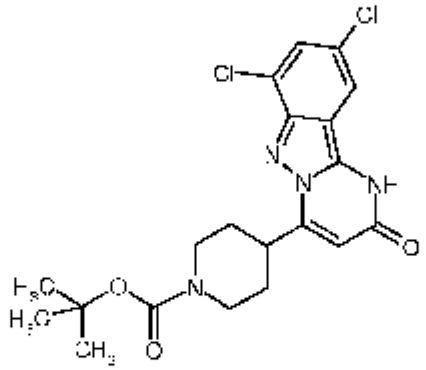


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (450 mg, 81% purity, 1.22 mmol, 1 eq), 5-chloro-1*H*-indazol-3-amine (204 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) and potassium phosphate (517 mg, 2.43 mmol, 2 eq) were suspended in dioxane (4.3 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 150°C for 1 h. Another 1eq of *tert*-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate was added and the mixture was heated in a microwave to 150°C for 1 h. The solvent was evaporated in vacuo, the residue was diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (2x, 50 mL and 25 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with aqueous ammonium hydroxide and acetonitrile was evaporated in vacuo. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (30 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo to yield the title compound (30 mg, 6% of theory) as solid.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.97 min, MS (ESIPos): m/z = 403 $[M+H]^+$

Example 22A

Tert-butyl 4-(8,10-dichloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

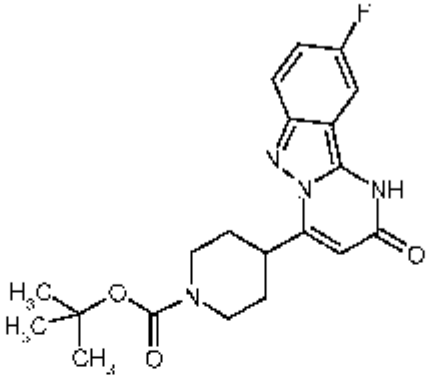


Tert-butyl 4-(4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (50 mg, 0.136 mmol) and *N*-chlorosuccinimid (27 mg, 0.204 mmol) were dissolved in DMF (1.5 mL) in a 5 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 50°C for 30 min. The reaction mixture was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with aqueous ammonium hydroxide and acetonitrile was evaporated in vacuo. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (10 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (17.3 mg, 29% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.22 min, MS (ESIPos): m/z = 437 [M−H]$^+$

Example 23A

Tert-butyl 4-(9-fluoro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

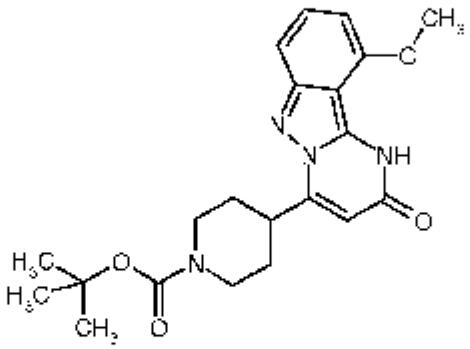


Tert butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (264 mg, 0.882 mmol, 1 eq), 5-fluoro-1*H*-indazol-3-amine (200 mg, 1.32 mmol, 1.5 eq) and potassium phosphate (374 mg, 1.76 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (2.6 mL) in a microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL), neutralized (pH 5-6) by the addition of 1N HCl and extracted with ethyl acetate (2x 15 mL). The combined organic phases were evaporated in vacuo. The residue was triturated with acetonitrile (10 mL). The precipitate was filtererd, washed with acetonitrile (2 mL) and dried for 2 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (61.3 mg, 18% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.02 min, MS (ESIPos): m/z = 387 [M−H]$^+$

Example 24A

Tert-butyl 4-(10-methoxy-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

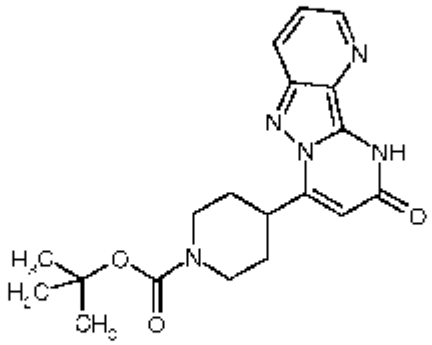


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 4-methoxy-1*H*-indazol-3-amine (363 mg, 2.23 mmol, 1.5 eq) and potassium phosphate (945 mg, 10.2 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL), neutralized (pH 5-6) by the addition of 1N HCl, and extracted with ethyl acetate (2x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with aqueous ammonium hydroxide and acetonitrile was evaporated in vacuo. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (10 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (128 mg, 14% of theory) as light yellow solid.

LC MS (Method 1B): R_t = 1.04 min, MS (ESIPos): m/z = 399 $[M-H]^+$

Example 25A

Tert-butyl 4-(9-oxo-9,10-dihydropyrido[3',2':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)piperidine-1-carboxylate



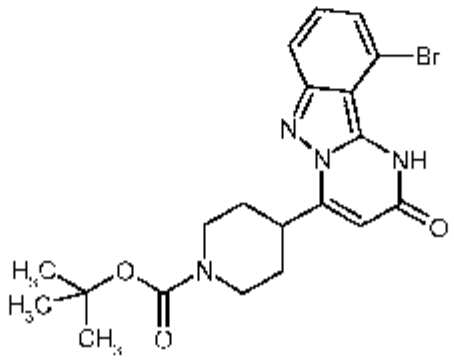
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (49 mg, 0.497 mmol, 1 eq), 1*H*-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine (100 mg, 0.745 mmol, 1.5 eq) and potassium phosphate (210 mg, 0.993 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (1.5 mL) in a microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL), neutralized (pH 5-6) by the addition of 1N HCl, and

extracted with ethyl acetate (2x 15 mL). The combined organic phases were evaporated in vacuo. The residue was triturated with water (40 mL). The precipitate was filtered, triturated with acetonitrile (6 mL), filtered, washed with acetonitrile (2 mL) and dried for 16 h at 50°C. The crude product was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with aqueous ammonium hydroxide and acetonitrile was evaporated in vacuo. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x15 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo to yield the title compound (15 mg, 8% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.91 min, MS (ESIPos): m/z = 370 $[M+H]^+$

Example 26A

Tert-butyl 4-(10-bromo-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

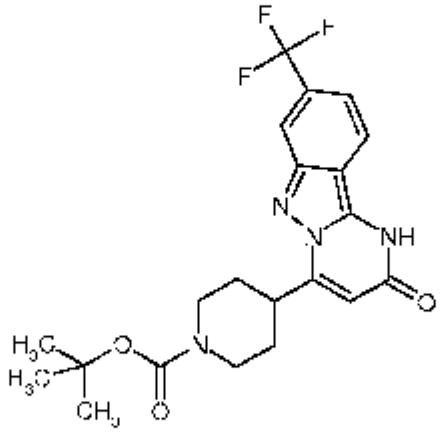


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 4-bromo-1*H*-indazol-3-amine (472 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11.8 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL) and neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl. The precipitate was filtered, washed with water (10 mL), MTBE (4 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (222 mg, 22% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.13 min, MS (ESIPos): m/z = 447 $[M+H]^+$

Example 27A

Tert-butyl 4-[2-oxo-8-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

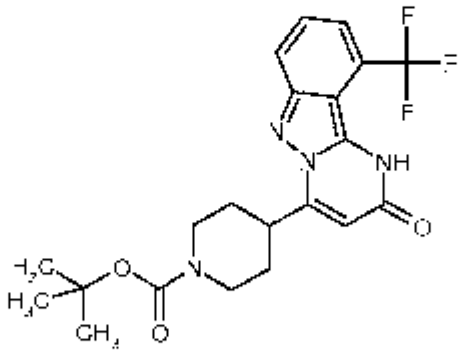


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-3-amine (448 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11.8 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (50 mL) and neutralized (pH 5-6) by the addition of 1N HCl and extracted with ethyl acetate (2x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (25 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The brown residue was triturated with MTBE (4 mL) under ultrasound irradiation. The precipitate was filtered, washed with water (20 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (381 mg, 95% purity, 37% of theory) as off-white solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.15 min; MS (ESIPos): m/z = 437 $[M-H]^+$

Example 28A

Tert-butyl 4-(10-(trifluoromethyl)-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate



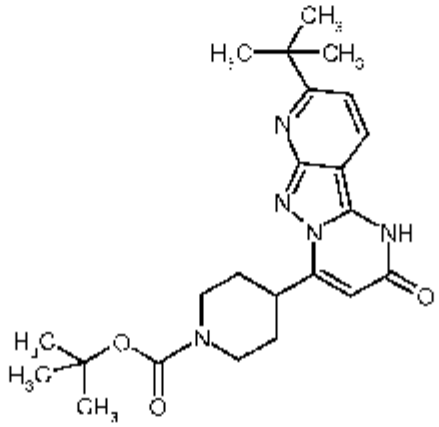
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 4-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-3-amine (448 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11.8 mL) in a 20 mL microwave vial. The

vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL) and neutralized (pH 5) by the addition of 1N HCl and extracted with ethyl acetate (2x 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The brown residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (116 mg, 12% of theory) as colorless solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.19 min, MS (ESIPos): m/z = 437 $[M+H]^+$

Example 29A

Tert-butyl 4-(8-*tert*-butyl-4-oxo-1,4-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate

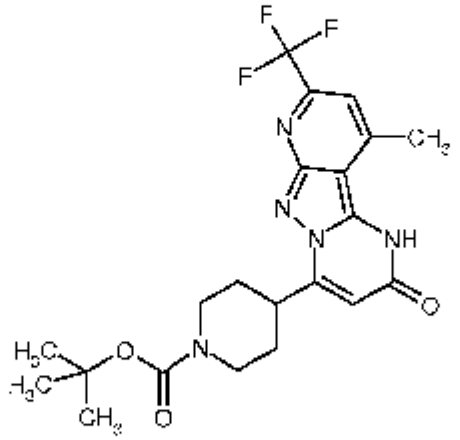


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 6-*tert*-butyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (448 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11.8 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL) and neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl and extracted with ethyl acetate (2x 50 mL). The combined organic phases were washed with water (2x 20 mL), brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The brown residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (56.6 mg, 90% purity, 5% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 2.07 min, MS (ESIPos): m/z = 426 $[M+H]^+$

Example 30A

Tert-butyl 4-(8-(trifluoromethyl)-4-oxo-1,4-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate

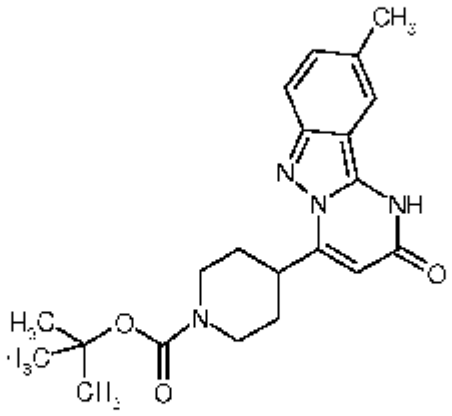


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 4-methyl-6-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (448 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11.8 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL) and neutralized (pH 5-6) by the addition of 1N HCl. The precipitate was filtered and washed with water (10 mL). The combined filtrates were extracted with ethyl acetate (2x 30 mL), adjusted to pH 8-9 by the addition of 1N NaOH, and extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic phases were washed with water (2x 10 mL), brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The yellow residue was triturated with MTBE (5 mL) under ultrasound irradiation, filtered and washed with MTBE (4 mL) and ethyl acetate (1 mL). The filtrate was evaporated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (123 mg, 12% of theory) as off white solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.08 min. MS (ESIPos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Example 31A

Tert-butyl 4-(9-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

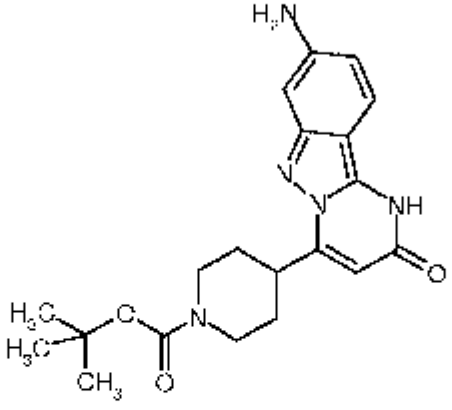


Tert butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 5-methyl-1*H*-indazol-3-ylamine (328 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The yellow residue was triturated with MTBE (5 mL), filtered, washed with ethyl acetate (1 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (148 mg, 95% purity, 17% of theory) as yellow solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.04 min, MS (ESIPos): m/z = 383 $[M+H]^+$

Example 32A

Tert-butyl 4-(8-amino-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate



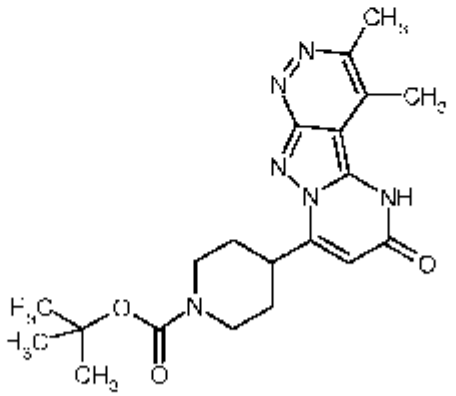
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 6-amino-1*H*-indazol-3-ylamine (330 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The yellow residue was triturated with

acetonitrile (4 mL), filtered, washed with acetonitrile (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (31 mg, 4% of theory) as yellow solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.81 min, MS (ESIPos): m/z = 384 $[M-H]^+$

Example 33A

Tert-butyl 4-(3,4-dimethyl-8-oxo-5,8-dihydropyrimido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-c]pyridazin-6-yl)piperidine-1-carboxylate

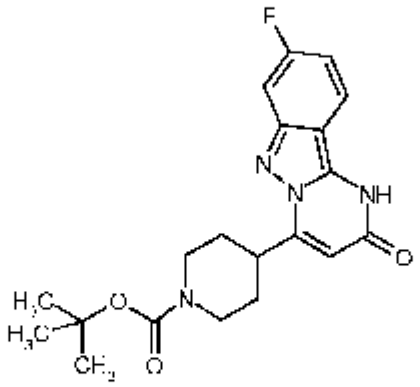


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 0.334 mmol, 1.5 eq), 4,5-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-C]pyridazin-3-amine (363 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was triturated with MTBE (4 mL), filtered, washed with ethyl acetate (1 mL). The filtrate was evaporated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated in vacuo to remove acetonitrile and lyophilized to give the title compound (62.3 mg, 7% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.75 min, MS (ESIPos): m/z = 399 $[M-H]^+$

Example 34A

Tert-butyl 4-(8-fluoro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

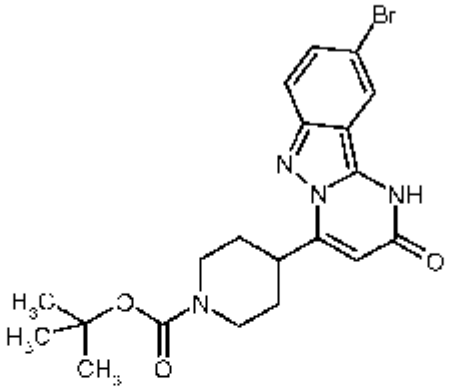


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 6-fluoro-1*H*-indazol-3-ylamine (337 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was triturated with 4 mL MTBE/ethyl acetate (1:1), filtererd, washed with ethyl acetate (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (66 mg, 7% of theory) as colorless solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.01 min, MS (ESIPos): m/z = 387 $[M-H]^+$

Example 35A

Tert-butyl 4-(9-bromo-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate



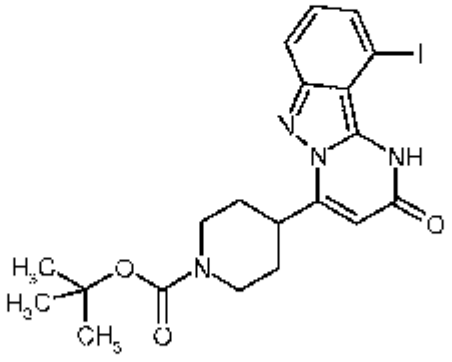
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 5-bromo-1*H*-indazol-3-ylamine (472 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was triturated with 4 mL MTBE/ethyl acetate (1:1), filtererd, washed with ethyl acetate (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in

vacuo to yield the title compound (37 mg, 3% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.11 min, MS (ESIPos): m/z = 447 $[M+H]^+$

Example 36A

Tert-butyl 4-(10-iodo-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

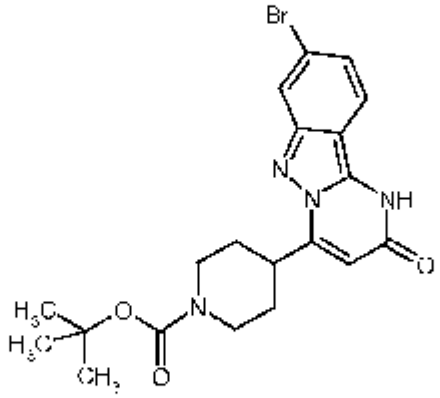


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (0.750 g, 2.50 mmol, 1.5 eq), 4-iodo-1*H*-indazol-3-ylamine (472 mg, 1.67 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (709 mg, 3.34 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (56 mg, 7% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.19 min, MS (ESIPos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Example 37A

Tert-butyl 4-(8-bromo-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate



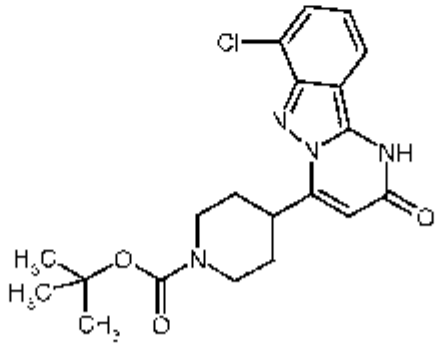
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 6-bromo-1*H*-indazol-3-ylamine (472 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (11 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was

diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (94 mg, 9% of theory) as yellowish solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.12 min, MS (ESIPos): m/z = 447 $[M-H]^+$

Example 38A

Tert-butyl 4-(7-chloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

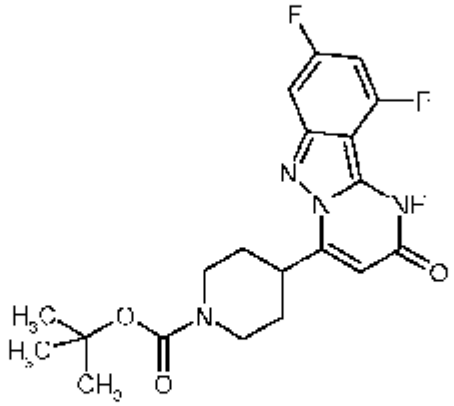


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 7-chloro-1*H*-indazol-3-ylamine (373 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and concentrated in vacuo to 5 mL. The resulting suspension was filtered, washed with ethyl acetate (5 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (83 mg, 9% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.09 min, MS (ESIPos): m/z = 403 $[M-H]^+$

Example 39A

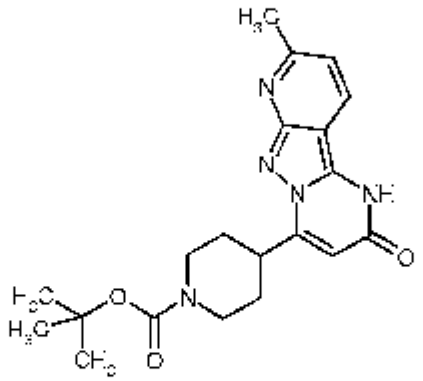
Tert-butyl 4-(8,10-difluoro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate



Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 4,6-difluoro-1*H*-indazol-3-ylamine (377 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (27 mg, 90% purity, 3% of theory).
LC-MS (Method 2B): R_t = 1.92 min, MS (ESIPos): m/z = 405 $[M-H]^+$

Example 40A

Tert-butyl 4-(8-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate



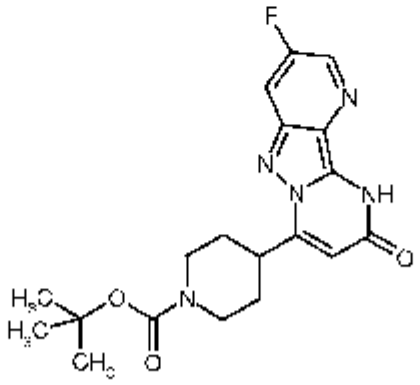
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 6-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (330 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy 2 propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of

silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 2A). The combined product fractions were lyophilized to give the title compound (61 mg, 7% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.64 min, MS (ESIPos): m/z = 384 $[M+H]^+$

Example 41A

Tert-butyl 4-(3-fluoro-9-oxo-9,10-dihydropyrido[3',2':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)piperidine-1-carboxylate

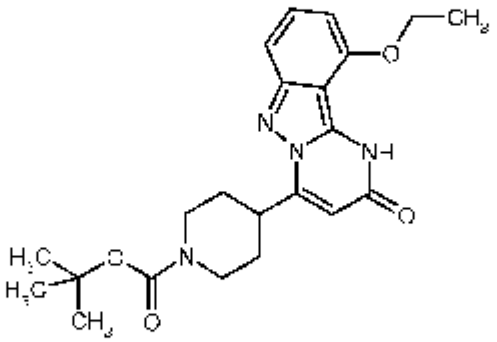


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (932 mg, 3.11 mmol, 1.5 eq), 6-fluoro-1*H*-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine (395 mg, 80% purity, 2.07 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (881 mg, 4.15 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were concentrated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (59.2 mg, 95% purity, 7% of theory) as yellowish solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.96 min, MS (ESIPos): m/z = 388 $[M+H]^+$

Example 42A

Tert-butyl 4-(10-ethoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

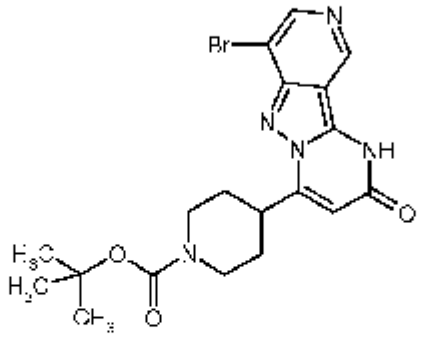


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.07 g, 3.58 mmol, 1.5 eq), 4-ethoxy-1*H*-indazol-3-amine (423 mg, 2.39 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (1.01 g, 4.78 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was triturated with MTBE (15 mL), filtered, washed with MTBE (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (161 mg, 15% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.11 min, MS (ESIPos): m/z = 413 $[M+H]^+$

Example 43A

Tert-butyl 4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrido[4',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate



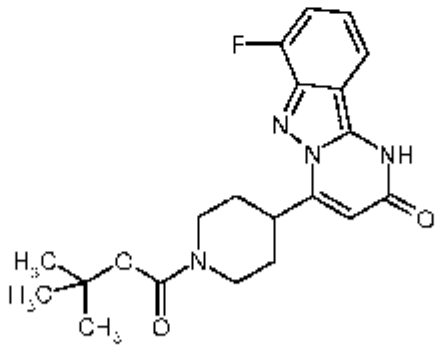
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 7-bromo-1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-amine (474 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was

triturated with acetonitrile (10 mL) and filtered. The residue was triturated with DMSO (6 mL), washed with acetonitrile (8 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (116 mg, 12% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.98 min, MS (ESIPos): m/z = 448 $[M-H]^+$

Example 44A

Tert-butyl 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

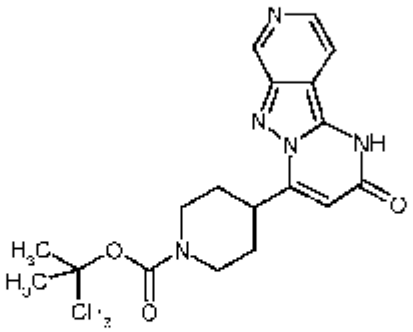


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 7-fluoro-1*H*-indazol-3-amine (336 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL) and neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl. The mixture was extracted with ethyl acetate (2x 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with MTBE (5 mL), filtered and washed with MTBE (2 mL). The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 2 h at 50°C in vacuo to the title compound (92 mg, 11% of theory) as off-white solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.03 min, MS (ESIPos): m/z = 387 $[M-H]^+$

Example 45A

Tert-butyl 4-(2-oxo-1,2-dihydropyrido[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate

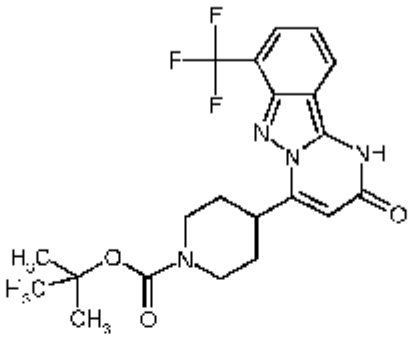


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-amine (299 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL) and neutralized (pH 7) by the addition of 1N HCl. The precipitate was filtered, washed with water (10 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (169 mg, 75% purity, 16% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.73 min, MS (ESIPos): m/z = 370 $[M-H]^+$

Example 46A

Tert-butyl 4-[2-oxo-7-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

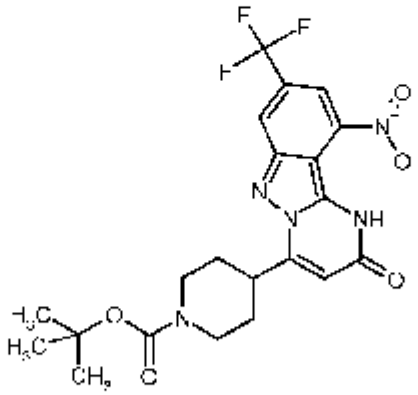


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 7-(trifluoromethyl) 1*H*-indazol-3 amine (299 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL), neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl and extracted with ethyl acetate (2x 50 mL). The combined organic phases were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with MTBE (5 mL), filtered, washed with MTBE (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (122 mg, 12% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.16 min, MS (ESIPos): m/z = 437 $[M-H]^+$

Example 47A

Tert-butyl 4-[10-nitro-2-oxo-8-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

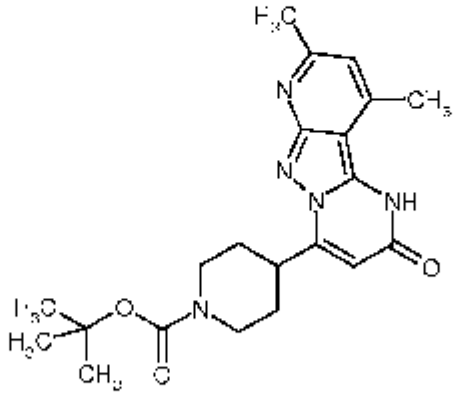


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 4-nitro-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-3-amine (548 mg, 2.23 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (4:1), filtered through a short pad of silica gel with 100 mL dichloromethane/methanol (4:1) and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were concentrated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (90.8 mg, 8% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.16 min, MS (ESIPos): m/z = 482 $[M-H]^+$

Example 48A

Tert-butyl 4-(8,10-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate



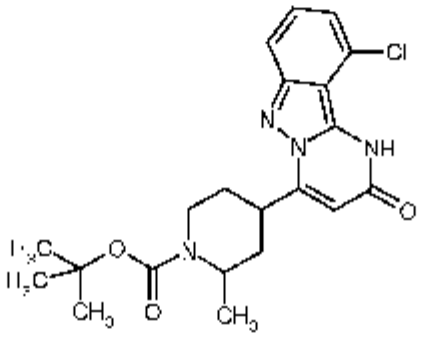
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 4,6-Dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (361 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945

mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (9 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (50 mL), neutralized (pH 5-6) by the addition of 1N HCl and extracted with ethyl acetate (2x 100 mL). The combined organic phases were washed with water, (2x 25 mL), brine (25 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with acetonitrile (4 mL) and DMSO (4 mL). The precipitate was filtererd, washed with acetonitrile (2x 2 mL) and dried for 2 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (50 mg, 5% of theory) as yellow solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.92 min, MS (ESIPos): m/z = 398 $[M+H]^+$

Example 49A

Tert-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate [enantiomerically pure trans-Isomer]



The title compound was prepared according to General Procedure 1A starting from 0.92 g (5.13 mmol) 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine and 2.02 g (5.13 mmol) (–)-*cis-tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]-2-methylpiperidine-1-carboxylate. Then the mixture was evaporated and the crude product was treated HCl 1N and extracted with ethyl acetates several times. The organic layer was washed with water and dried over sodium sulfate, filtered, evaporated and dried under vacuo. The crude product was stirred in acetonitrile and then was filtered and dried under vacuo to yield the title compound as a mixture of two diastereoisomers (950 mg, 100% of theory). The mixture was dissolved in methanol (6.6 ml) and then was treated with HCl 4N in dioxane (6.6 ml). The reaction mixture was sonicated at RT for 15 minutes. The solvent was evaporated under vacuo and the crude product was stirred in methanol. The resulting solid was filtered, washed with dioxane and dried under vacuo to yield a crude product with the two deprotected diastereomers (677 mg) which could not be separated from each other through chromatography. For this reason the crude product was dissolved again in dichloromethane (15 ml) and was treated with di *tert*-butyl dicarbonate (0.38 g, 1.78 mmol) and triethylamine (0.18 g, 1.77 mol). The reaction mixture was stirred 15 minutes at RT and was left without stirring at RT for 39 h. Then the solvent was evaporated under vacuo and the crude product was treated with water and extracted several times with ethyl acetate. The collected organic phases were washed with an 10% aq. solution of citric acid, with water and brine. After that the organic layer was dried over

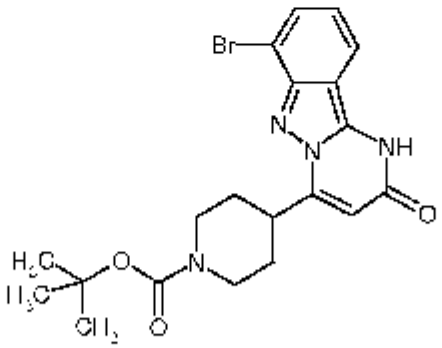
sodium sulfate, filtered, evaporated and dried under vacuo. At that point the mixture could be separated by Method 4C to yield the title compound (273 mg, 37% of theory).

LC-MS (Method 1B): RT =1.18 min, MS (ESIPos): m/z = 417 $(M+H)^+$

HPLC (Method 4F): R_t = 8.77 min

Example 50A

Tert-butyl 4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

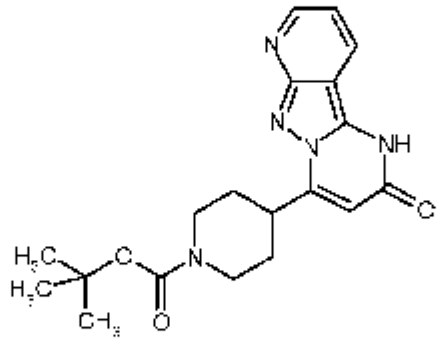


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (750 mg, 2.50 mmol, 1.5 eq), 7-bromo 1*H*-indazol-3 amine (354 mg, 1.67 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (709 mg, 3.34 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (70 mL) and neutralized (pH 6-7) by the addition of 1N HCl. The resulting aqueous suspension filtered, the residue was washed with ethyl acetate (10 mL) and acetonitrile (5 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (42.3 mg, 7% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.12 min, MS (ESIPos): m/z = 447 $[M+H]^+$

Example 51A

Tert-butyl 4-(2-oxo-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate



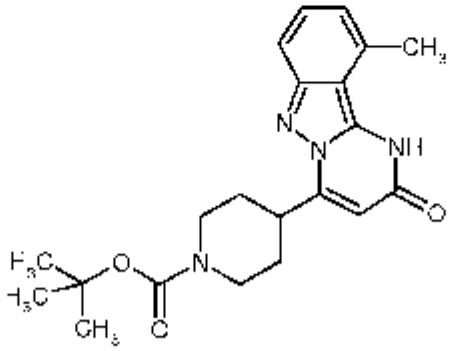
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol, 1.5 eq), 1*H*-Pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (299 mg, 2.27 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (945 mg, 4.45 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the

mixture was diluted with water (20 mL) and acidified (pH 5) by the addition of 1N HCl. The resulting suspension was filtered, washed with water (20 mL) and the residue was purified by preparative HPLC (Method 2A). The combined product fractions were lyophilized to give the title compound (36.3 mg, 4% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.78 min, MS (ESIPos): m/z = 370 $[M+H]^+$

Example 52A

Tert-butyl 4-(10-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

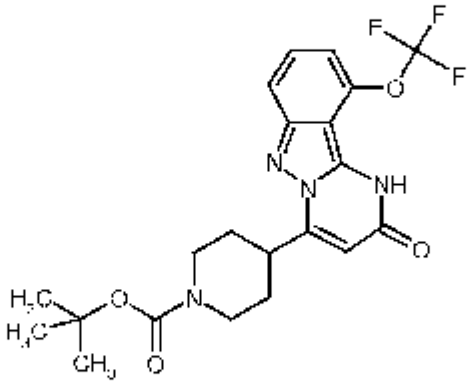


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (750 mg, 2.50 mmol, 1.5 eq), 4-methyl-1*H*-indazol-3-amine (246 mg, 1.67 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (709 mg, 3.34 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL), neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl and extracted with ethyl acetate (2x 30 mL). The combined organic phases were washed with water, (50 mL), brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were concentrated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (63.8 mg, 10% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.07 min, MS (ESIPos): m/z = 383 $[M+H]^+$

Example 53A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(trifluoromethoxy)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

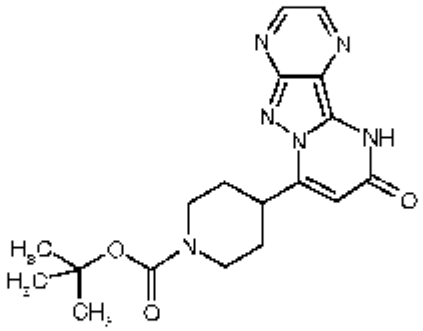


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (750 mg, 2.50 mmol, 1.5 eq), 4-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazol-3-amine (363 mg, 1.67 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (709 mg, 3.34 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the suspension was diluted with water (20 mL), neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl and extracted with ethyl acetate (2x 30 mL). The combined organic phases were washed with water (50 mL), brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were concentrated in vacuo to remove acetonitrile. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with water (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (64 mg, 8% of theory) as off-white solid.

LC-MS (Method 2B): R_t = 2.51 min, MS (ESIPos): m/z = 453 $[M-H]^+$

Example 54A

Tert-butyl 4-(9-oxo-9,10-dihydropyrazino[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)piperidine-1-carboxylate



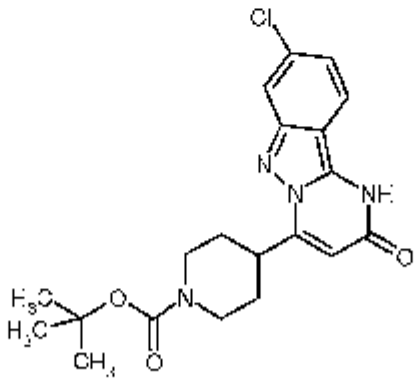
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (750 mg, 2.50 mmol, 1.5 eq), 1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amine (226 mg, 1.67 mmol, 1 eq) and potassium phosphate (709 g, 3.34 mmol, 2 eq) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the

suspension was diluted with 20 mL dichloromethane/methanol (3:1), filtered through a short pad of silica gel with 150 mL dichloromethane/methanol (3:1) and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were lyophilized to give the title compound (31.1 mg, 5% of theory) as yellow solid.

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.85 min. MS (ESIPos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Example 55A

Tert-butyl 4-(8-chloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

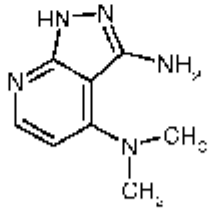


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (450 mg, 81% purity, 1.22 mmol, 1 eq), 6-chloro-1*H*-indazol-3-amine (204 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) and potassium phosphate (517 mg, 2.43 mmol, 2 eq) were suspended in dioxane (4.3 mL) in a 20 mL microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 150°C for 1 h. The solvent was evaporated in vacuo, the residue was diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (2x, 50 mL and 25 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method 2A). The combined product fractions were evaporated in vacuo. The residue was purified again by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with aqueous ammonium hydroxide and acetonitrile was evaporated in vacuo. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (30 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo to yield the title compound (5.2 mg, 1% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.13 min. MS (ESIPos): m/z = 403 $[M+H]^+$

Example 56A

N^4,N^4-Dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3,4-diamine



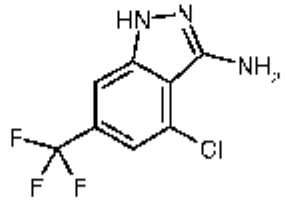
2-Chloro-4-(dimethylamino)nicotinonitrile (500 mg, 2.75 mmol) and sodium acetate (270 mg, 3.30 mmol) were suspended in pyridine (4 ml) under argon atmosphere. The resulting suspension was heated

at 100°C. Hydrazine hydrate (1.38 g, 27.53 mmol) was added slowly over a period of 10 minutes and then the reaction mixture was heated at 115°C for 2h. After cooling to RT the mixture was diluted in water and was extracted with dichloromethane. The collected organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was dried under vacuo to yield the title compound (303 mg, 57% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.37 min, MS (ESIPos): m/z = 177 $[M-H]^+$

Example 57A

4-Chloro-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-3-amine

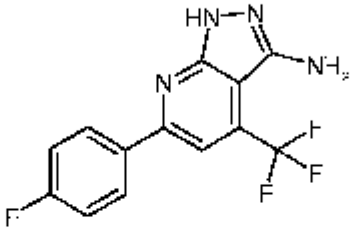


2,6-Dichloro-4-(trifluoromethyl)benzonitrile (500 mg, 2.08 mmol) and sodium acetate (205 mg, 2.50 mmol) were suspended in pyridine (5 ml) under argon atmosphere. The resulting suspension was heated at 95°C. Hydrazine hydrate (1.04 g, 20.83 mmol) was added slowly over a period of 10 minutes and then the reaction mixture was heated at 115°C for 2h. After cooling to RT, the mixture was diluted in water and it was acidified by addition of HCl 4N until pH 6 was achieved. The mixture was extracted with ethyl acetate and the collected organic phases were washed water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was dried under vacuo to yield the title compound (0.54 g, 99% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.90 min, MS (ESIPos): m/z = 236 $[M-H]^+$

Example 58A

6-(4-Fluorophenyl)-4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine

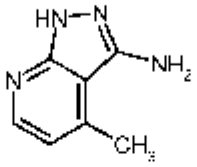


To a solution of 2-chloro-6-(4-fluorophenyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinonitrile (0.40 g, 1.33 mmol) in ethanol (4 ml) under argon atmosphere was added hydrazine hydrate (0.13 g, 2.66 mmol) at RT. The mixture was heated at 70°C for 15 h. After cooling to RT, water was added and the resulting precipitate was filtered, washed again with water and dried under vacuo 2h at 50 °C to yield the title compound (0.36 g, 89% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.99 min, MS (ESIPos): m/z = 297 $[M-H]^+$

Example 59A

4-Methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine

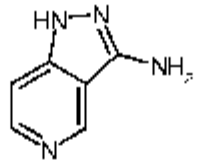


2-Chloro-4-methylnicotinonitrile (500 mg, 3.18 mmol) and sodium acetate (312 mg, 3.81 mmol) were suspended in pyridine (7.5 ml) under argon atmosphere. The resulting suspension was heated at 100°C. Hydrazine hydrate (1.62 g, 31.79 mmol) was added slowly over a period of 10 minutes and then the resulting mixture was heated at 105°C for 5h. After cooling to RT the mixture was diluted in water and acidified by addition of HCl 1N until pH 6 was achieved. The mixture was extracted with dichloromethane and the collected organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue was dried under vacuo to yield the title compound (0.27 g, 59% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 149 $[M+H]^+$

Example 60A

1*H*-Pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-amine

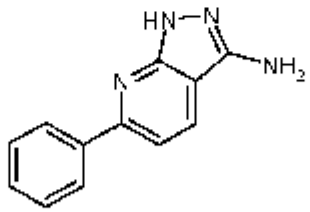


To a solution of 4-chloronicotinonitrile (1.00 g, 7.00 mmol) in ethanol (10 ml) under argon atmosphere was added hydrazine hydrate (0.71 g, 14.00 mmol) at RT. The mixture was heated to 70°C for 5 h. After cooling to RT the mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. In the aqueous phase a pale-yellow solid precipitated which was collected by filtration and dried under vacuo to yield the title compound (0.43 g, 46% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 0.49 min, MS (ESIPos): m/z = 135 $[M-H]^+$

Example 61A

6-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine



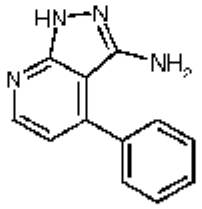
To a solution of 2-chloro-6-phenylnicotinonitrile (1.00 g, 4.66 mmol) in ethanol (10 ml) under argon atmosphere was added hydrazine hydrate (0.48 g, 9.32 mmol) at RT. The mixture was heated at 70°C for 15 h. After that time (0.23 g, 4.65 mmol) hydrazine hydrate were added into the mixture and it was

still stirred 2h at 70 °C. After cooling to RT the mixture was diluted with water and the resulting precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuo to yield the title compound (0.83 g, 84% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.69 min, MS (ESIPos): m/z = 210 $[M-H]^+$

Example 62A

4-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine

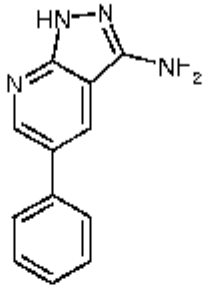


To a solution of 2-chloro-4-phenylnicotinonitrile (1.00 g, 4.43 mmol) in ethanol (9.5 ml) under argon atmosphere was added hydrazine hydrate (0.45 g, 8.85 mmol) at RT. The mixture was heated at 70°C for 15 h. After that time (0.11g, 2.21 mmol) hydrazine hydrate were added into the mixture and it was still stirred at 70 °C for 2h. After cooling to RT the mixture was diluted with water and the resulting precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuo to yield the title compound (0.83 g, 89% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.67 min, MS (ESIPos): m/z = 210 $[M-H]^+$

Example 63A

5-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine

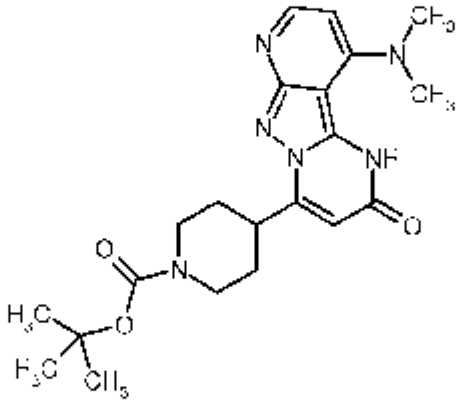


To a solution of 2-chloro-5-phenylnicotinonitrile (1.00 g, 4.66 mmol) in ethanol (10 ml) under argon atmosphere was added hydrazine hydrate (0.48 g, 9.32 mmol) at RT. The mixture was heated at 70°C for 15 h. After cooling to RT the mixture was diluted with water and the resulting precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuo to yield the title compound (0.88 g, 89% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.68 min; MS (ESIPos): m/z = 210 $[M+H]^+$

Example 64A

Tert-butyl 4-[10-(dimethylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl]piperidine-1-carboxylate

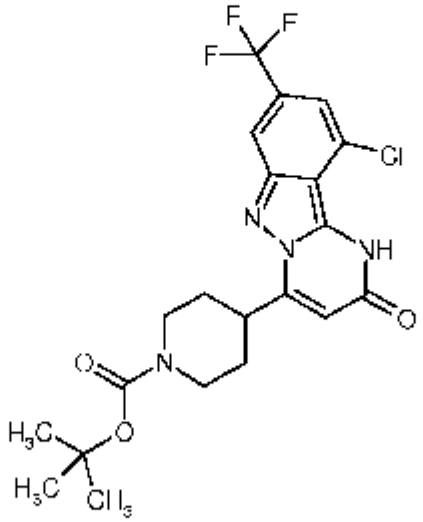


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (842 mg, 2.33 mmol), N^5,N^5-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3,4-diamine (303 mg, 1.56 mmol) and potassium phosphate (661 mg, 3.11 mmol) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (7 ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the solvent was evaporated and the residue was diluted in water and extracted with ethyl acetate. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The aqueous layer was acidified with HCl 1N until pH 7 was achieved and then evaporated under vacuo. The crude product was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with a 33% ammonia solution and then acetonitrile was evaporated. The resulting aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the collected organic phases were dried over sodium sulfate, filtrated and evaporated. The resulting solid was dried under vacuo to yield the title compound (11 mg, 2% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.77 min, MS (ESIPos): m/z = 413 $[M-H]^+$

Example 65A

Tert-butyl 4-[10-chloro-2-oxo-8-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

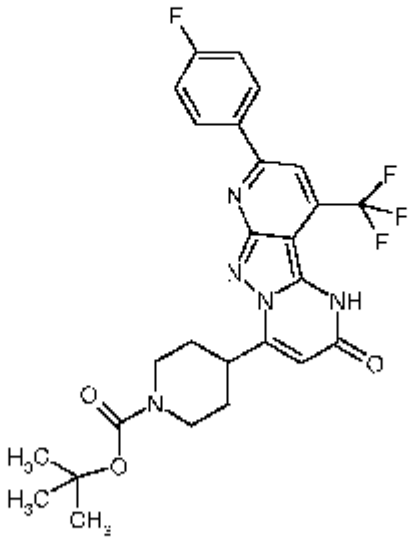


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.03 g, 2.87 mmol), 4-chloro-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-3-amine (500 mg, 1.91 mmol) and potassium phosphate (811 mg, 3.82 mmol) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (9 ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the solvent was evaporated and the residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate. After separation of the layers the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The collected organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and evaporated. The crude product was purified by preparative (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with a 33% ammonia solution and then acetonitrile was evaporated. The resulting solid in the aqueous phase was filtered and dried under vacuo to yield the title compound (287 mg, 32% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.27 min, MS (ESIPos): m/z = 471 [M−H]$^+$

Example 66A

Tert-butyl 4-[8-(4-fluorophenyl)-2-oxo-10-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl]piperidine-1-carboxylate

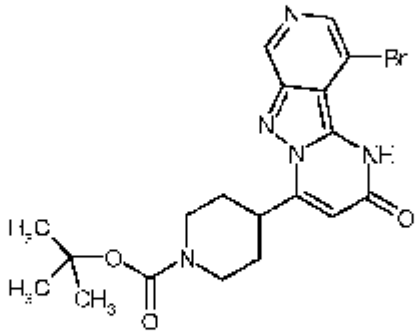


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (630 mg, 1.75 mmol), 6-(4-fluorophenyl)-4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (352 mg, 1.17 mmol) and potassium phosphate (494 mg, 2.33 mmol) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After this period the mixture was additionally heated in the MW at 180°C for 30 min. After cooling to RT, the solvent was evaporated and the residue was diluted in water and extracted with ethyl acetate. After separation of the layers the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The collected organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with a 33% ammonia solution and then acetonitrile was evaporated. The resulting solid in the aqueous phase was filtered and dried under vacuo to yield the title compound (62 mg, 10% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.29 min, MS (ESIPos): m/z = 532 $[M+H]^+$

Example 67A

Tert-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrido[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate

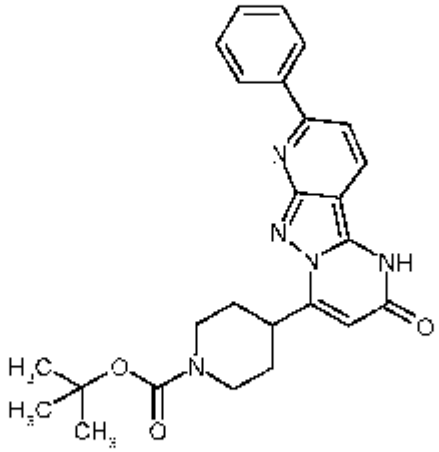


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 3.34 mmol), 4-bromo-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-amine (474 mg, 2.23 mmol) and potassium phosphate (945mg, 4.45 mmol) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the mixture was diluted with water and neutralized until pH 6 was achieved by the addition of 1N HCl. The resulting solid was filtrated, washed with ethyl acetate and dried under vacuo at 60 °C overnight to yield the first fraction of title compound. After separation of filtrate layers the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The collected organic layers were washed with water and brine solution. The resulting precipitate formed in the organic phase was filtered and dried under vacuo at 60 °C for 2 h to give a second fraction of the title compound. Overall yield (176 mg, 18% of theory).

LC MS (Method 1B): R_t = 0.98 min, MS (ESIPos): m/z = 450 $[M-H]^+$

Example 68A

Tert-butyl 4-(2-oxo-8-phenyl-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate



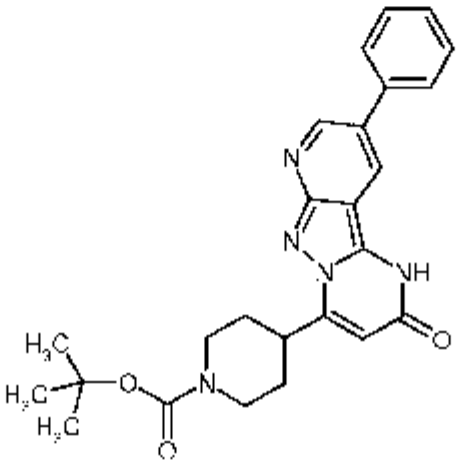
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1.00 g, 2.77 mmol), 6-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (393 mg, 1.85 mmol) and potassium phosphate (785 mg, 3.70 mmol) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and

the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the reaction mixture was diluted with water and neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl. The resulting solid was filtrated, washed with ethyl acetate and dried under vacuo. The solid was stirred in a mixture of DMSO/water, filtered and dried under vacuo to yield a first fraction of title compound. The filtrate was purified by preparative HPLC (Method 2A) to yield a second fraction of the title compound. Overall yield: 112 mg, 14%.

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.07 min, MS (ESIPos): m/z = 446 [M−H]$^+$

Example 69A

Tert-butyl 4-(2-oxo-9-phenyl-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate

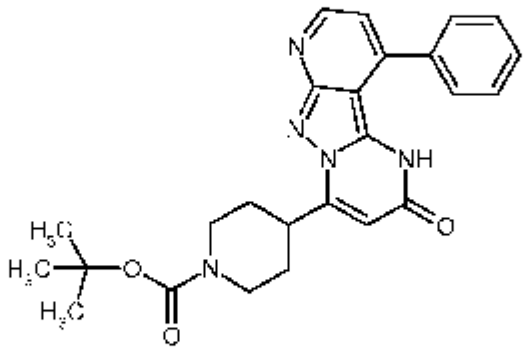


Tert butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1 g, 2.77 mmol), 5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (389 mg, 1.85 mmol) and potassium phosphate (785 mg, 3.70 mmol) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10 ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the reaction mixture was diluted with water and neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl. The resulting solid was filtrated, washed with ethyl acetate and water and dried under vacuo. The solid was stirred in a mixture of water and DMSO, filtered und dried under vacuo. The solid was stirred again in a mixture of water, ammonia and acetonitrile. The resulting solid was filtered and the filtrate was purified by preparative HPLC Method 2A) to yield the title compound (70 mg, 8% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.02 min, MS (ESIPos): m/z = 446 [M−H]$^+$

Example 70A

Tert-butyl 4-(2-oxo-10-phenyl-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate

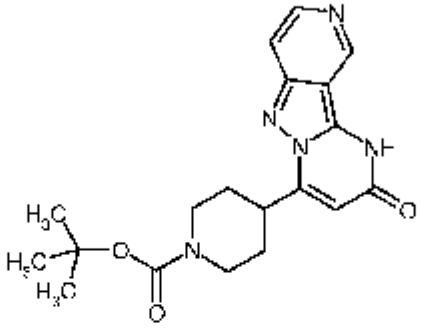


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1 g, 2.77 mmol), 4-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (389 mg, 1.85 mmol) and potassium phosphate (785 mg, 3.70 mmol) were suspended in 1-methoxy-2 propanol (10 ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT, the reaction mixture was diluted with water and neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl. The resulting solid was filtrated, washed with ethyl acetate and water and dried under vacuo. The solid was stirred in a mixture of water, ammonia and acetonitrile. The solid was filtered off and the filtrate was purified by preparative HPLC (Method 2A) to yield the title compound (49 mg , 6% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.98 min, MS (ESIPos): m/z = 446 $[M-H]^+$

Example 71A

Tert-butyl 4-(2-oxo-1,2-dihydropyrido[4',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate



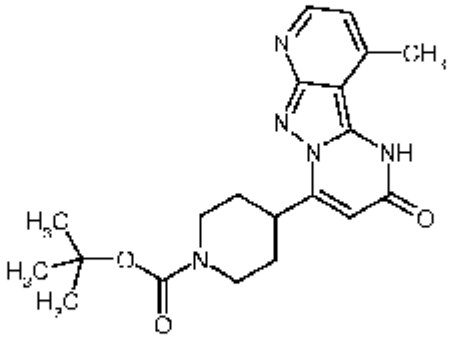
The title compound was prepared according to General Procedure 1A starting from 37 mg (0.28 mmol) 1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-amine and 100 mg (0.28 mmol) *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate.

Work-up: the mixture was diluted with ethyl acetate and treated with HCl 1N. The layers were separated and the aqueous layer was treated with NaOH 1N until pH 10 was achieved. The resulting precipitate was filtered and dried under vacuo to yield the title compound (13mg, 12% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.68 min, MS (ESIPos): m/z = 370 $[M-H]^+$

Example 72A

Tert-butyl 4-(10-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate

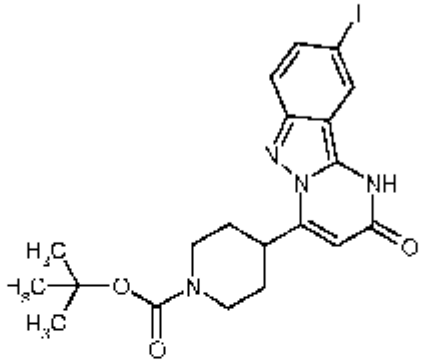


Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (818 mg, 2.27 mmol), 4-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (224 mg, 1.51 mmol) and potassium phosphate (642 mg, 3.02 mmol) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (8 ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. The reaction mixture was diluted with water and neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl. The resulting solid was filtrated, washed with ethyl acetate and water and dried under vacuo. The solid was stirred in a mixture of water, ammonia and acetonitrile. The solid was filtered off and the filtrate was purified by preparative HPLC (Method 2A) to yield the title compound (40 mg, 7% of theory).

LC-MS (Method 3B): R_t = 1.75 min. MS (ESIPos): m/z = 384 $[M+H]^+$

Example 73A

Tert-butyl 4-(9-iodo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate



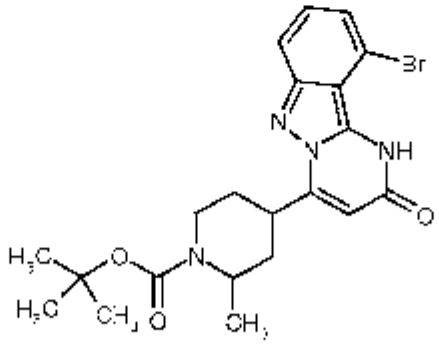
Tert-butyl 4-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)piperidine-1-carboxylate (1 g, 2.27 mmol), 5-iodo-1*H*-indazol-3-amine (504 mg, 1.85 mmol) and potassium phosphate (785 mg, 3.70 mmol) were suspended in 1-methoxy-2-propanol (10ml) in a 20 ml microwave vial. The vial was capped and the mixture was heated in a microwave to 180°C for 15 min. After cooling to RT the residue was diluted with water and extracted with ethyl. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The collected organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were

neutralized with aqueous ammonium hydroxide. After the evaporation of acetonitrile a white solid was formed in the aqueous phase, which was filtered and dried under vacuo to yield the title compound (108 mg ,12% of theory).

LC-MS (Method 3B): R_t = 2.46 min, MS (ESIPos): m/z = 495 $[M-H]^+$

Example 74A

Tert-butyl-4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (enantiomerically pure trans-Isomer)



The title compound was prepared according to General Procedure 1A starting from 1.00 g (4.48 mmol) 4-bromo-1*H*-indazol-3-amine and 1.77 mg (4.48 mmol) (±) *cis tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]-2-methylpiperidine-1-carboxylate.

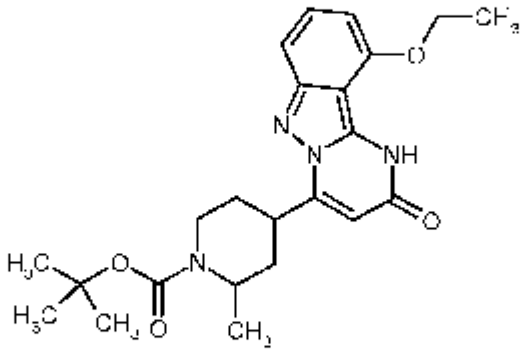
Work-up: the mixture was evaporated and the crude product was treated with water and ethyl acetate. After separation of the layers the organic layer was washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated under vacuo. The crude product was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with a 33% ammonia solution and then acetonitrile was evaporated. In the aqueous phase precipitated a solid which was filtered and dried under vacuo. After reaction epimerization was observed obtaining a mixture of diastereomers which were separated by Method 1C to yield the title compound (1.00 g, 49% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.17 min, MS (ESIPos): m/z = 463 $[M-H]^+$

HPLC (Method 1C): R_t = 7.04 min

Example 75A

Tert-butyl 4-(10-ethoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate [enantiomerically pure trans-Isomer]



The title compound was prepared according to General Procedure 1A starting from 0.26 g (1.28 mmol) 4-Ethoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine and 0.50 g (1.28 mmol) (±)-*cis*-*tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]-2-methylpiperidine-1-carboxylate.

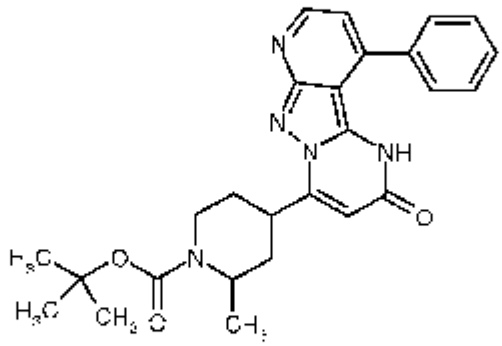
Work-up: the mixture was evaporated and the crude product was treated with water and ethyl acetate. After separation of the layers the aqueous layer was extracted with ethyl acetate and then the collected organic phases were washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated under vacuo. The crude product was sonicated 15 minutes at RT in *tert*-butylmethylether, filtered off and the filtrate was evaporated and then purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with a 33% ammonia solution and then acetonitrile was evaporated. In the aqueous phase precipitated a solid which was filtered and dried under vacuo. After reaction epimerization was observed obtaining a mixture of diastereomers which were separated by Method 2C to yield the title compound (99 mg, 18% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 7.45 min, MS (ESIPos): m/z = 427 $[M+H]^+$

HPLC (Method 2E): R_t = 5.75 min

Example 76A

Tert-butyl 2-methyl-4-(2-oxo-10-phenyl-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate [enantiomerically pure trans-Isomer]



The title compound was prepared according to General Procedure 1A starting from 200 mg (0.92 mmol) 4-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine and 363 mg (0.92 mmol) (–)-*cis-tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]-2-methylpiperidine-1-carboxylate.

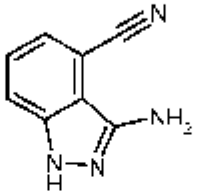
Work-up: the mixture was evaporated and the crude product was treated with water and extracted with ethyl acetate. After separation of the phases a yellow solid precipitated in the aqueous phase. The solid was filtered and dried under vacuo. After reaction epimerization was observed obtaining a mixture of diastereomers which were separated by Method 3C. The fraction containing the title compound was purified again by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were neutralized with a 33% ammonia solution and then acetonitrile was evaporated. In the aqueous phase precipitated a solid which was filtered and dried under vacuo to yield the title compound (81 mg, 20% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.04 min, MS (ESIPos): m/z = 460 $[M+H]^+$

HPLC (Method 3E): R_t = 8.18 min

Example 77A

3-Amino-1*H*-indazole-4-carbonitrile

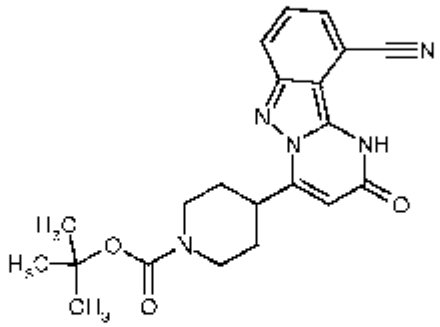


3-Fluorophthalonitrile (1.00 g, 6.84 mmol) was dissolved in ethanol (10 ml) and treated with hydrazine hydrate (1.37 g, 27.4 mmol). After stirring at 70 °C for 8 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (0.51 g, 47% of theory)

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.47 min, MS (ESIPos): m/z = 159 $[M-H]^+$

Example 78A

Tert-butyl 4-(10-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

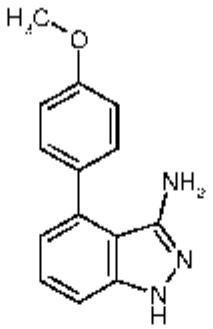


3-Amino-1*H*-indazole-4-carbonitrile (0.51 g, 3.20 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (1.27 g, 3.55 mmol) were dissolved in acetonitrile (20 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (20 mL). Potassium phosphate (1.37 g, 6.45 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.32 g, 25% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.07 min, MS (ESIPos): m/z = 394 $[M+H]^+$

Example 79A

4-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-indazol-3-amine

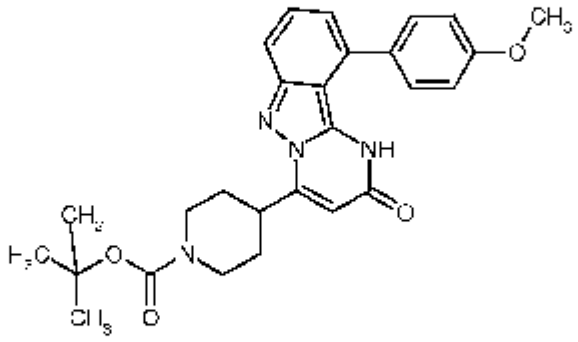


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (0.68 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.28 g, 40% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.84 min, MS (ESIPos): m/z = 240 $[M+H]^+$

Example 80A

Tert-butyl 4-[10-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidin-1-carboxylat

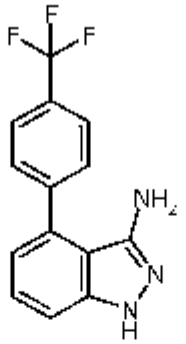


4-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-indazol-3-amine (0.28 g, 1.18 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.46 g, 1.30 mmol) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (10 mL). Potassium phosphate (0.52 g, 2.44 mmol) was added and the mixture was stirred at 120 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.31 g, 54% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.27 min, MS (ESIPos): m/z = 475 $[M-H]^+$

Example 81A

4-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-indazol-3-amine

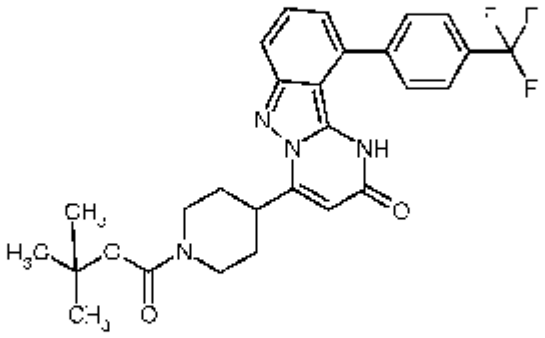


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), 4-trifluoromethylphenylboronic acid (0.85 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.18 g, 22% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.99 min, MS (ESIPos): m/z = 278 $[M-H]^+$

Example 82A

Tert-butyl 4-{2-oxo-10-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate

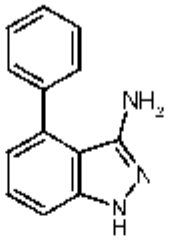


4-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-indazol-3-amine (0.18 g, 0.65 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.25 g, 0.71 mmol) were dissolved in acetonitrile (5 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (10 mL). Potassium phosphate (0.29 g, 1.36 mmol) was added and the mixture was stirred at 120 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.18 g, 53% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.38 min, MS (ESIPos): m/z = 513 $[M+H]^+$

Example 83A

4-Phenyl-1*H*-indazol-3-amine

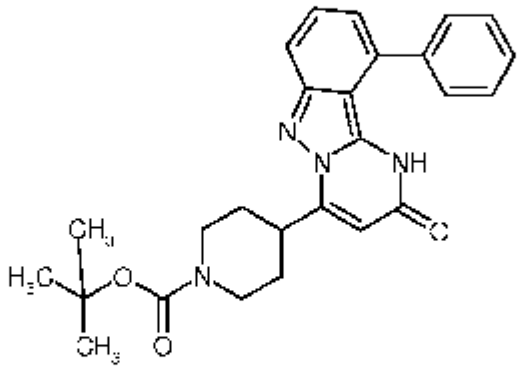


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), phenylboronic acid (0.55 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.35 g, 57% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.83 min, MS (ESIPos): m/z = 210 $[M+H]^+$

Example 84A

Tert-butyl 4-(2-oxo-10-phenyl-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

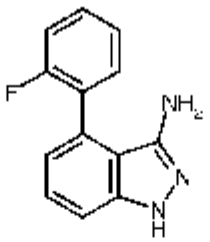


4-Phenyl-1*H*-indazol-3-amine (0.35 g, 1.69 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.66 g, 1.86 mmol) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (10 mL). Potassium phosphate (0.75 g, 3.55 mmol) was added and the mixture was stirred at 120 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.47 g, 60% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.23 min, MS (ESIPos): m/z = 445 $[M-H]^+$

Example 85A

4-(2-Fluorophenyl)-1*H*-indazol-3-amine

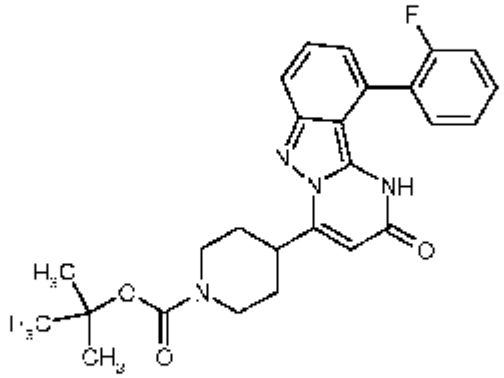


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), 2-fluorophenylboronic acid (0.63 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.45 g, 66% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 2.07 min, MS (ESIPos): m/z = 228 $[M-H]^+$

Example 86A

Tert-butyl 4-[10-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

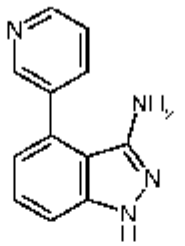


4-(2-Fluorophenyl)-1*H*-indazol-3-amine (0.45 g, 1.97 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.77 g, 2.17 mmol) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (10 mL). Potassium phosphate (0.98 g, 4.60 mmol) was added and the mixture was stirred at 120 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.59 g, 55% of theory).

LC-MS (Method 3B): R_t = 2.62 min, MS (ESIPos): m/z = 463[M+H]$^+$

Example 87A

4-(Pyridin-3-yl)-1*H*-indazol-3-amine

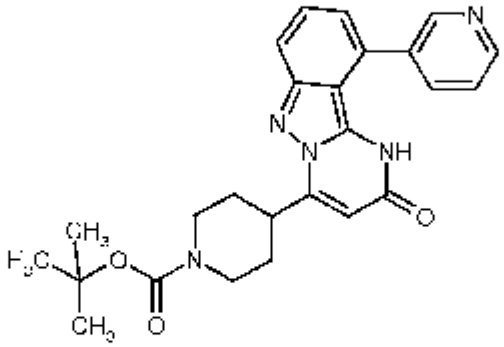


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), 3-pyridylboronic acid (0.55 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.48 g, 77% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.63 min, MS (ESIPos): m/z = 211 [M–H]$^+$

Example 88A

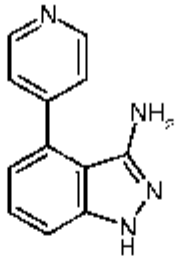
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(pyridin-3-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate



4-(Pyridin-3-yl)-1*H*-indazol-3-amine (0.48 g, 2.28 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.89 g, 2.51 mmol) were dissolved in acetonitrile (20 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (30 mL). Potassium phosphate (0.97 g, 4.56 mmol) was added and the mixture was stirred under reflux for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.48 g, 47% of theory).

Example 89A

4-(Pyridin-4-yl)-1*H*-indazol-3-amine

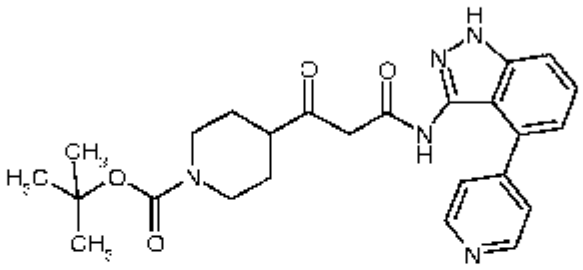


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), 4-pyridylboronic acid (0.55 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.33 g, 53% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.62 min, MS (ESIPos): m/z = 211 $[M+H]^+$

Example 90A

Tert-butyl 4-(3-oxo-3-{[4-(pyridin-4-yl)-1*H*-indazol-3-yl]amino}propanoyl)piperidine-1-carboxylate

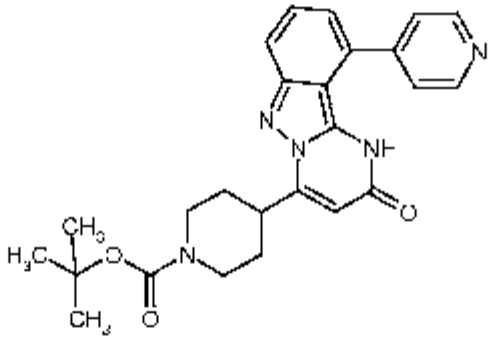


4-(Pyridin-4-yl)-1*H*-indazol-3-amine (0.33 g, 1.58 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.62 g, 1.74 mmol) were dissolved in acetonitrile (15 mL) and refluxed for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.07 g, 10% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.73 min, MS (ESIPos): m/z = 464 $[M+H]^+$

Example 91A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(pyridin-4-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

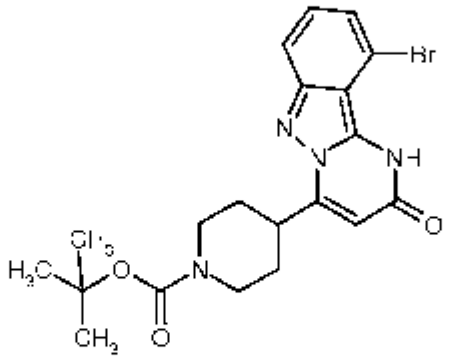


Tert-butyl 4-(3-oxo-3-{[4-(pyridin-4-yl)-1*H*-indazol-3-yl]amino}propanoyl)piperidine-1-carboxylate (0.07 g, 0.15 mmol) was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (2 mL). Potassium phosphate (0.06 g, 0.30 mmol) was added and the mixture was stirred at 100 °C for 4 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.03 g, 67% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.86 min, MS (ESIPos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Example 92A

Tert-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

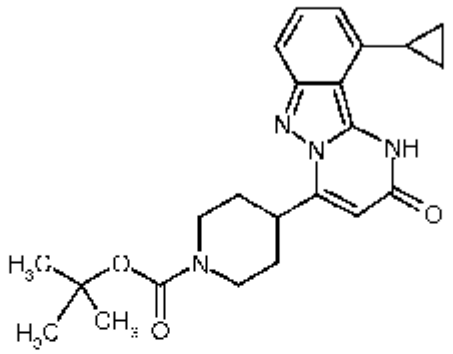


4-Bromo-1*H*-indazol-3-amine (2.00 g, 9.43 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (3.69 g, 10.38 mmol) were dissolved in acetonitrile (90 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (25 mL). Potassium phosphate (4.00 g, 18.9 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 4 h. After concentration in vacuo, the residue was dissolved in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound in 93% purity. The solid was suspended in methanol, filtered, and dried to afford the title compound (0.86 g, 20% of theory).

LC-MS (Method 3B): R_t = 2.37 min, MS (ESIPos): m/z = 447 [M−H]$^+$, 449 [M−H]$^+$

Example 93A

Tert-butyl 4-(10-cyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate



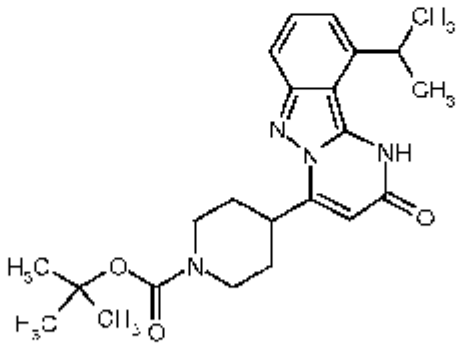
Under argon, a mixture of *tert*-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.10 g, 0.25 mmol), palladium(II)acetate (1.7 mg, 7 µmol), and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl (6.5 mg, 15 µmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was cooled to 0 °C. Cyclopropylzinc bromide (0.5 M in tetrahydrofuran, 1.24 mL, 0.62 mmol) was added dropwise. After stirring for 4 h at RT, additional cyclopropylzinc bromide (0.5 M in tetrahydrofuran, 1.24 mL, 0.62 mmol) was added and the mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was quenched with water, extracted with ethyl acetate and dried over magnesium sulfate.

Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (20 mg, 20% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.16 min, MS (ESIPos): m/z = 409 $[M-H]^+$

Example 94A

Tert-butyl 4-(10-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

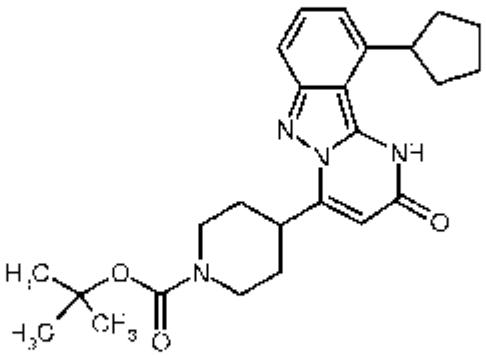


Under argon, a mixture of *tert*-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.10 g, 0.25 mmol), [(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimethylamino)-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)] palladium(II) methanesulfonate (0.04 g, 0.05 mmol), and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl (0.02 g, 0.05 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (5 mL). Lithium chloride (0.5 M in tetrahydrofuran, 5.00 mL, 2.48 mmol) was added and the mixture was cooled to 0 °C. Isopropylzinc bromide (0.5 M in tetrahydrofuran, 5.00 mL, 2.48 mmol) was added dropwise. After stirring at RT for 16 h, the mixture was quenched with water, extracted with ethyl acetate and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.03 g, 33% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 411 $[M+H]^+$

Example 95A

Tert-butyl 4-(10-cyclopentyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate



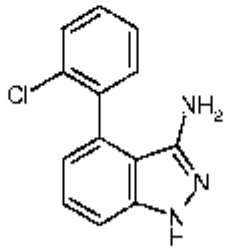
Under argon, a mixture of *tert*-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.10 g, 0.25 mmol), [(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimethylamino)-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)] palladium(II) methanesulfonate (0.04 g, 0.05 mmol), and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl (0.02 g, 0.05 mmol) was

suspended in tetrahydrofuran (5 mL). Lithium chloride (0.5 M in tetrahydrofuran, 5.00 mL, 2.48 mmol) was added and the mixture was cooled to 0 °C. Cyclopentylzinc bromide (0.5 M in tetrahydrofuran, 5.00 mL, 2.48 mmol) was added dropwise. After stirring at RT for 16 h, the mixture was quenched with water, extracted with ethyl acetate and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.02 g, 20% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.32 min, MS (ESIPos): m/z = 437 $[M+H]^+$

Example 96A

4-(2-Chlorophenyl)-1*H*-indazol-3-amine

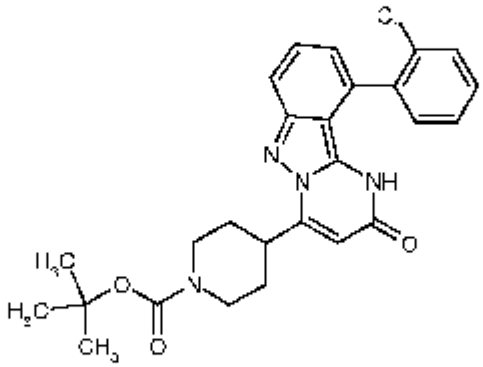


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), 2-chlorophenylboronic acid (0.70 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.31 g, 42% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.86 min, MS (ESIPos): m/z = 244 $[M+H]^+$

Example 97A

Tert-butyl 4-[10-(2-chlorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate



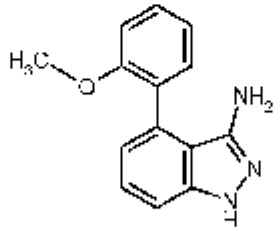
4-(2-Chlorophenyl)-1*H*-indazol-3-amine (0.30 g, 1.23 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.48 g, 1.35 mmol) were dissolved in acetonitrile (6 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was

dissolved in 1-methoxy-2-propanol (5 mL). Potassium phosphate (0.52 g, 2.46 mmol) was added and the mixture was stirred at 120 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.30 g, 51% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.28 min, MS (ESIPos): m/z = 479 $[M+H]^+$

Example 98A

4-(2-Methoxyphenyl)-1*H*-indazol-3-amine

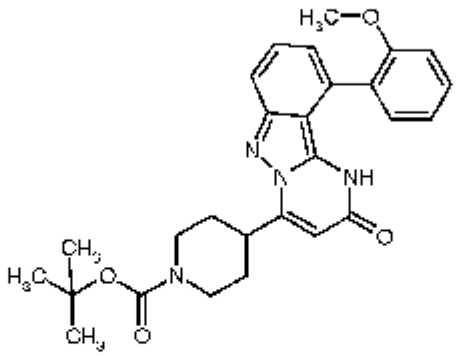


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), 2-methoxyphenylboronic acid (0.68 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.52 g, 72% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.77 min, MS (ESIPos): m/z = 240 $[M+H]^+$

Example 99A

Tert-butyl 4-[10-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

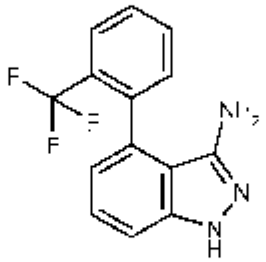


4-(2-Methoxyphenyl)-1*H*-indazol-3-amine (0.51 g, 2.13 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.83 g, 2.35 mmol) were dissolved in acetonitrile (11 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (9 mL). Potassium phosphate (0.90 g, 4.26 mmol) was added and the mixture was stirred at 120 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.20 g, 20% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.22 min, MS (ESIPos): m/z = 475 $[M+H]^+$

Example 100A

4-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-indazol-3-amine

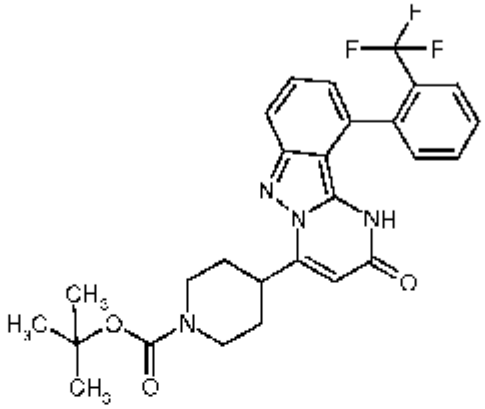


Under argon, 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine (0.50 g, 2.98 mmol), 2-trifluoromethylphenylboronic acid (0.85 g, 4.48 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (0.07 g, 0.09 mmol) were dissolved in a degassed mixture of ethanol, water, and toluene (1:1:1, 20 mL total volume). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (6.00 mL, 6.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (Method 1A) to yield the title compound (0.31 g, 37% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.89 min, MS (ESIPos): m/z = 278 $[M+H]^+$

Example 101A

Tert-butyl 4-{9-oxo-10-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate

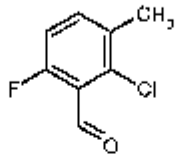


4-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-indazol-3-amine (0.31 g, 1.10 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.43 g, 1.21 mmol) were dissolved in acetonitrile (6 mL) and refluxed for 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (5 mL). Potassium phosphate (0.47 g, 2.20 mmol) was added and the mixture was stirred at 120 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.10 g, 18% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.26 min, MS (ESIPos): m/z = 513 $[M+H]^+$

Example 102A

2-Chloro-6-fluoro-3-methylbenzaldehyde

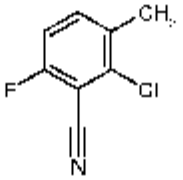


2-Chloro-4-fluoro-1-methylbenzene (5.00 g, 34.6 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 21.1 mL, 38.0 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N*,*N*-dimethylformamide (3.03 g, 41.5 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (8 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (3.25 g, 49% of theory) in a purity of 90%.

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.90 min, MS (HSINeg): m/z = 171 $[M-H]^-$

Example 103A

2-Chloro-6-fluoro-3-methylbenzonitrile

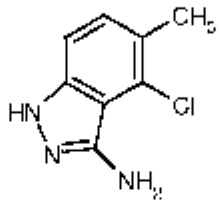


A mixture of 2-chloro-6-fluoro-3-methylbenzaldehyde (90% purity, 3.25 g, 18.8 mmol), sodium lauryl sulfate (1.09 g, 3.77 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (9.10 g, 28.2 mmol) and ammonium acetate (7.26 g, 94.2 mmol) in water (20 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After cooling to RT, a solution of sodium thiosulfate (3.33 g, 21.1 mmol) in water (3.5 mL) was added and the mixture was stirred at RT for 15 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (1.26 g, 39% of theory).

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.94 min, MS (HSIPos): m/z = 169 $[M+H]^+$

Example 104A

4-Chloro-5-methyl-1*H*-indazol-3-amine

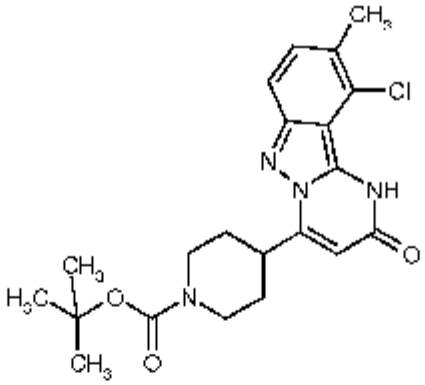


2-chloro-6-fluoro-3-methylbenzonitrile (1.26 g, 7.43 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and treated with hydrazine hydrate (1.49 g, 29.7 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (1.06 g, 79% of theory) in a purity of 75%.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.85 min, MS (ESIPos): m/z = 182 $[M-H]^+$

Example 105A

Tert-butyl 4-(10-chloro-9-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

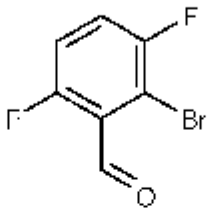


4-Chloro-5-methyl-1*H*-indazol-3-amine (75% purity, 1.06 g, 4.38 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (2.29 g, 6.42 mmol) were dissolved in acetonitrile (50 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (20 mL). Potassium phosphate (2.36 g, 11.1 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 4 h. After concentration in vacuo, the residue was dissolved in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and recrystallization from acetonitrile/methanol afforded the title compound (0.76 g, 33% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.16 min, MS (ESIPos): m/z = 417 $[M-H]^+$

Example 106A

2-Bromo-3,6-difluorobenzaldehyde

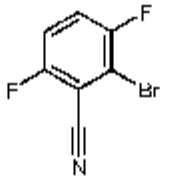


2-Bromo-1,4-difluorobenzene (5.00 g, 25.9 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 15.8 mL, 28.5 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N,N*-dimethylformamide (2.28 g, 31.1 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (6 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (2.72 g, 42% of theory) in a purity of 90%.

GC-MS (Method 7G): R_t = 3.40 min, MS (ESIPos): m/z = 221 [M+H]

Example 107A

2-Bromo-3,6-difluorobenzonitrile

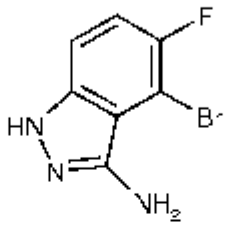


A mixture of 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehyde (90% purity, 2.72 g, 11.1 mmol), sodium lauryl sulfate (0.71 g, 2.46 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (5.95 g, 18.5 mmol) and ammonium acetate (4.74 g, 61.5 mmol) in water (13 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After cooling to RT, a solution of sodium thiosulfate (2.18 g, 13.8 mmol) in water (2.3 mL) was added and the mixture was stirred at RT for 15 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (1.32 g, 44% of theory).

GC-MS (Method 10G): R_t = 3.73 min, MS (DCIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Example 108A

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

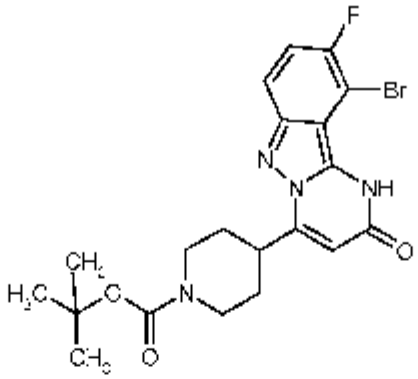


2-Bromo-3,6-difluorobenzonitrile (1.32 g, 6.06 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and treated with hydrazine hydrate (1.21 g, 24.2 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (1.25 g, 83% of theory) in a purity of 92%.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.78 min, MS (ESIPos): m/z = 230 $[M-H]^+$

Example 109A

Tert-butyl 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

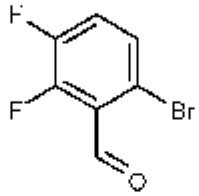


4-Bromo-5-fluoro-1*H*-indazol-3-amine (92% purity, 1.25 g, 5.01 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (2.13 g, 6.00 mmol) were dissolved in acetonitrile (50 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (20 mL). Potassium phosphate (2.42 g, 11.4 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 4 h. After concentration in vacuo, the residue was dissolved in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and recrystallization from acetonitrile/methanol afforded the title compound (0.70 g, 29% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.16 min, MS (ESIPos): m/z = 466 $[M-H]^+$

Example 110A

6-Bromo-2,3-difluorobenzaldehyde

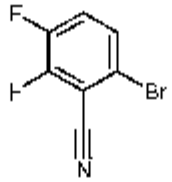


4-Bromo-1,2-difluorobenzene (5.00 g, 25.9 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 15.8 mL, 28.5 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N,N*-dimethylformamide (2.28 g, 31.1 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (6 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (2.59 g, 52% of theory).

GC-MS (Method 7G): R_t = 3.28 min, MS (ESIPos): m/z = 221 [M+H]

Example 111A

6-Bromo-2,3-difluorobenzonitrile

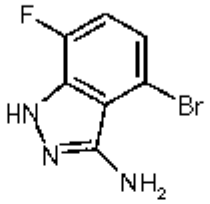


A mixture of 6-bromo-2,3-difluorobenzaldehyde (2.59 g, 11.7 mmol), sodium lauryl sulfate (0.68 g, 2.34 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (5.66 g, 17.6 mmol) and ammonium acetate (4.52 g, 58.6 mmol) in water (12 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After cooling to RT, a solution of sodium thiosulfate (2.08 g, 13.1 mmol) in water (2.2 mL) was added and the mixture was stirred at RT for 15 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.78 g, 31% of theory).

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.59 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Example 112A

4-Bromo-7-fluoro-1*H*-indazol-3-amine

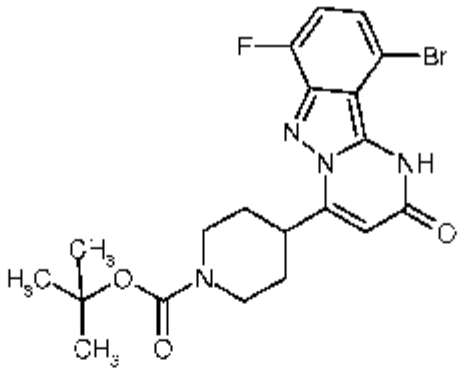


6-Bromo-2,3-difluorobenzonitrile (0.78 g, 3.58 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.72 g, 14.3 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (0.77 g, 94% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.83 min, MS (ESIPos): m/z = 230 $[M-H]^+$

Example 113A

Tert-butyl 4-(10-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

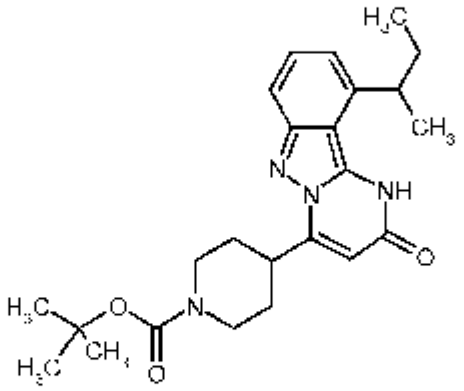


4-Bromo-7-fluoro-1*H*-indazol-3-amine (0.77 g, 3.36 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (1.31 g, 3.70 mmol) were dissolved in acetonitrile (30 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (10 mL). Potassium phosphate (1.37 g, 6.46 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 4 h. After concentration in vacuo, the residue was dissolved in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and recrystallization from acetonitrile/methanol afforded the title compound (0.48 g, 32% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.16 min, MS (ESIPos): m/z = 465 $[M-H]^+$

Example 114A

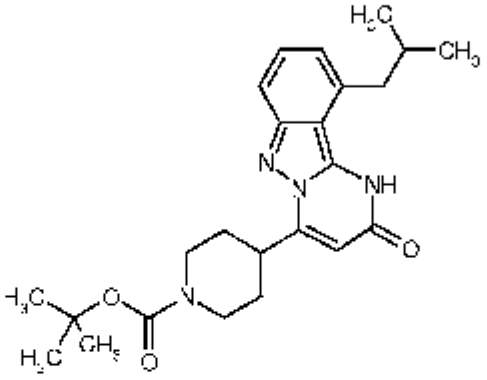
Tert-butyl 4-(10-*sec*-butyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate



Under argon, a mixture of *tert*-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.11 g, 0.27 mmol), [(2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-bis(*N*,*N*-dimethylamino)-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)] palladium(II) methanesulfonate (0.04 g, 0.055 mmol), and 2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-bis(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl (0.02 g, 0.055 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (5 mL). Lithium chloride (0.5 M in tetrahydrofuran, 5.50 mL, 2.73 mmol) was added and the mixture was cooled to 0 °C. Isopropylzinc bromide (0.5 M in tetrahydrofuran, 5.50 mL, 2.73 mmol) was added dropwise. After stirring at RT for 16 h, the mixture was quenched with water, extracted with ethyl acetate and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (28 mg, 24% of theory).
LC-MS (Method 1B): R_t = 1.26 min, MS (ESIPos): m/z = 425 $[M-H]^+$

Example 115A

Tert-butyl 4-(10-isobutyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate



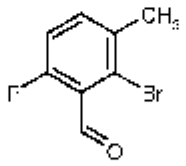
Under argon, a mixture of *tert*-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.20 g, 0.50 mmol), [(2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-bis(*N*,*N*-dimethylamino)-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)] palladium(II) methanesulfonate (0.08 g, 0.10 mmol), and 2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-bis(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl (0.04 g, 0.10 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (10 mL). Lithium chloride (0.5 M in tetrahydrofuran, 9.90 mL, 4.96 mmol) was added and the mixture was cooled to 0 °C. Isopropylzinc bromide (0.5 M in tetrahydrofuran, 9.90

mL, 4.96 mmol) was added dropwise. After stirring at RT for 16 h, the mixture was quenched with water, extracted with ethyl acetate and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo and purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (98 mg, 47% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.30 min, MS (ESIPos): m/z = 425 $[M-H]^+$

Example 116A

2-Bromo-6-fluoro-3-methylbenzaldehyde

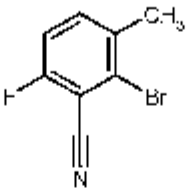


2-Bromo-4-fluoro-1-methylbenzene (5.00 g, 25.9 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 16.2 mL, 29.1 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N*,*N*-dimethylformamide (2.32 g, 31.7 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (6 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (6.05 g, 84% of theory) in a purity of 80%.

GC-MS (Method 1G): R_t = 4.38 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Example 117A

2-Bromo-6-fluoro-3-methylbenzonitrile

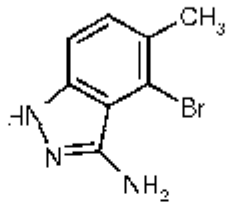


A mixture of 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehyde (80% purity, 6.05 g, 22.2 mmol), sodium lauryl sulfate (1.61 g, 5.57 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (13.5 g, 41.8 mmol) and ammonium acetate (10.7 g, 139.4 mmol) in water (30 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After cooling to RT, a solution of sodium thiosulfate (4.94 g, 31.2 mmol) in water (5 mL) was added and the mixture was stirred at RT for 15 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. A portion of the residue was purified by preparative HPLC (Method 1A) to afford the title compound (1.03 g).

GC-MS (Method 1G): R_t = 4.46 min, MS (ESIPos): m/z = 213 $[M+H]^+$

Example 118A

4-Bromo-5-methyl-1*H*-indazol-3-amine

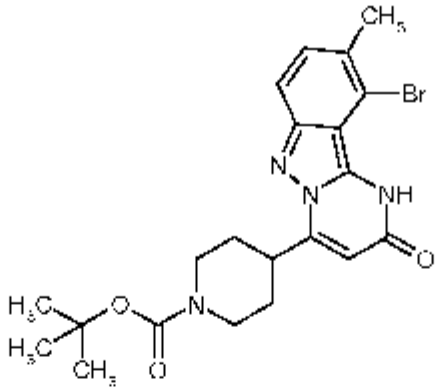


2-Bromo-6-fluoro-3-methylbenzonitrile (0.30 g, 1.40 mmol) was dissolved in ethanol (2 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.28 g, 5.6 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (0.28 g, 62% of theory) in a purity of 70%.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.90 min, MS (ESIPos): m/z = 226 $[M-H]^+$

Example 119A

Tert-butyl 4-(10-bromo-9-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

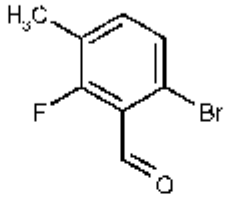


4-Bromo-5-methyl-1*H*-indazol-3-amine (70% purity, 0.28 g, 0.86 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.48 g, 1.36 mmol) were dissolved in acetonitrile (12 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (5 mL). Potassium phosphate (0.53 g, 2.47 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.22 g, 56% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 461 $[M-H]^+$

Example 120A

6-Bromo-2-fluoro-3-methylbenzaldehyde

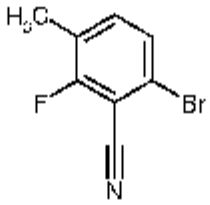


4-Bromo-2-fluoro-1-methylbenzene (5.00 g, 26.5 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 16.2 mL, 29.1 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N*,*N*-dimethylformamide (2.32 g, 31.7 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (6 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (5.63 g, 83% of theory) in a purity of 85%.

GC-MS (Method 1G): R_t = 4.35 min, MS (DCIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Example 121A

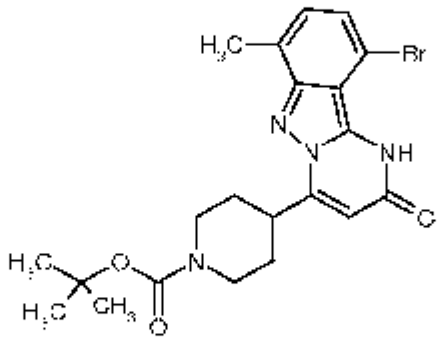
6-Bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile



A mixture of 6-bromo-2-fluoro-3-methylbenzaldehyde (85% purity, 5.63 g, 22.1 mmol), sodium lauryl sulfate (1.50 g, 5.19 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (12.5 g, 38.9 mmol) and ammonium acetate (10.0 g, 129.7 mmol) in water (30 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After cooling to RT, a solution of sodium thiosulfate (4.60 g, 29.1 mmol) in water (5 mL) was added and the mixture was stirred at RT for 15 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. A portion of the residue was purified by preparative HPLC (Method 1A) to afford the title compound (0.45 g).

Example 122A

Tert-butyl 4-(10-bromo-7-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate



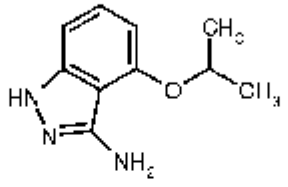
6-Bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile (0.45 g, 2.09 mmol) was dissolved in ethanol (3 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.42 g, 8.37 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo.

The residue and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.82 g, 2.30 mmol) were dissolved in acetonitrile (20 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (9 mL). Potassium phosphate (0.89 g, 4.17 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.47 g, 49% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.25 min, MS (ESIPos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Example 123A

4-Isopropoxy-1*H*-indazol-3-amine

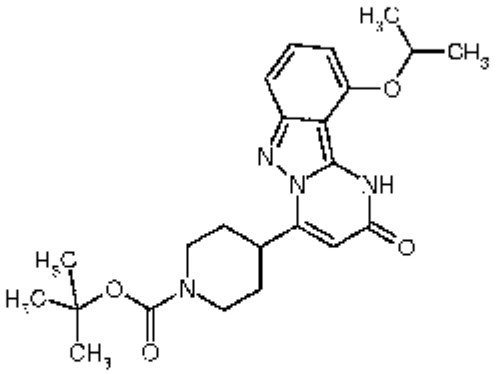


2-Fluoro-6-isopropoxybenzonitrile (0.50 g, 2.79 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.56 g, 11.2 mmol). After stirring at reflux for 8 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (0.53 g, 90% of theory) in a purity of 90%.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.90 min, MS (ESIPos): m/z = 192 $[M+H]^+$

Example 124A

Tert-butyl 4-(10-isopropoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

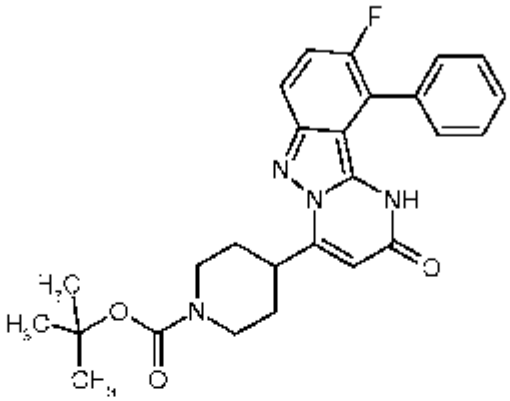


4-Isopropoxy-1*H*-indazol-3-amine (90% purity, 0.52 g, 2.45 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (1.06 g, 2.99 mmol) were dissolved in acetonitrile (25 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (20 mL). Potassium phosphate (0.82 g, 3.88 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.14 g, 18% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.16 min. MS (ESIPos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Example 125A

Tert-butyl 4-(9-fluoro-2-oxo-10-phenyl-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

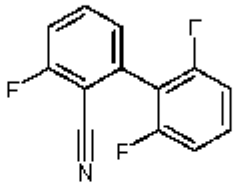


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.15 g, 0.32 mmol), phenylboronic acid (0.043 g, 0.36 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (8 mg, 10 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (3 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (1.90 mL, 1.90 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 10 min. The mixture was diluted with water, and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (69 mg, 46% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 463 $[M+H]^+$

Example 126A

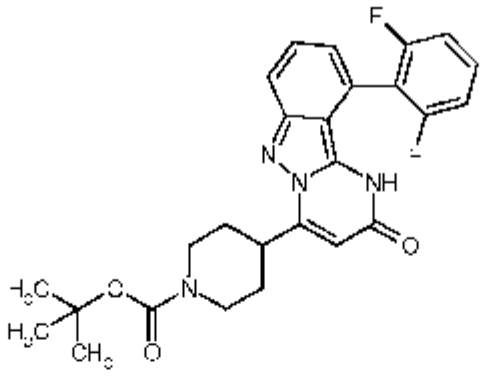
2',3,6'-Trifluorobiphenyl-2-carbonitrile



Under argon, 2-bromo-6-fluorobenzonitrile (0.50 g, 2.50 mmol), 2,6-difluorophenylboronic acid (0.443 g, 2.75 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (63 mg, 0,08 mmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (30 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (14.8 mL, 14.8 mmol) was added and the mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was concentrated in vacuo. Purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.19 g, 32% of theory).
GC-MS (Method 1G): R_t = 5.34 min, MS (ESIPos): m/z = 233 [M]

Example 127A

Tert-butyl 4-[10-(2,6-difluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate



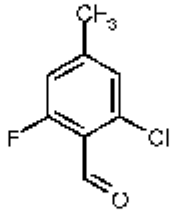
2',3,6'-Trifluorobiphenyl-2-carbonitrile (0.19 g, 0.79 mmol) was dissolved in ethanol (1 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.16 g, 3.17 mmol). After stirring at reflux for 4 h, an additional portion of hydrazine hydrate (0.16 g, 3.17 mmol) was added at RT and stirring was resumed at reflux for 4 h. The mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. The residue and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.31 g, 0.87 mmol) were dissolved in acetonitrile (8 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (5 mL). Potassium phosphate (0.33 g, 1.58 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 6 h. Concentration in vacuo and purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title

compound (0.11 g, 28% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.23 min, MS (ESIPos): m/z = 481 $[M+H]^+$

Example 128A

2-Chloro-6-fluoro-4-methylbenzaldehyde

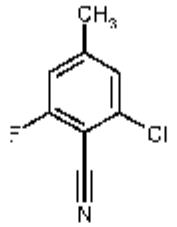


1-Chloro-3-fluoro-5-methylbenzene (5.00 g, 34.6 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 21.1 mL, 38.0 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N,N*-dimethylformamide (3.03 g, 41.5 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (8 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (2.83 g, 43% of theory) in a purity of 90%.

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.91 min, MS (ESIPos): m/z = 171 $[M+H]^+$

Example 129A

2-Chloro-6-fluoro-4-methylbenzonitrile

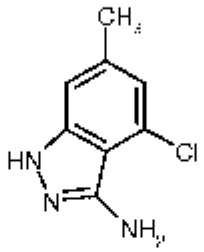


A mixture of 2-chloro-6-fluoro-4-methylbenzaldehyde (90% purity, 2.80 g, 14.6 mmol), sodium lauryl sulfate (0.94 g, 3.25 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (7.4 g, 24.3 mmol) and ammonium acetate (6.25 g, 81.1 mmol) in water (20 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (1.34 g).

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.92 min, MS (ESIPos): m/z = 169 $[M+H]^+$

Example 130A

4-Chloro-6-methyl-1*H*-indazol-3-amine

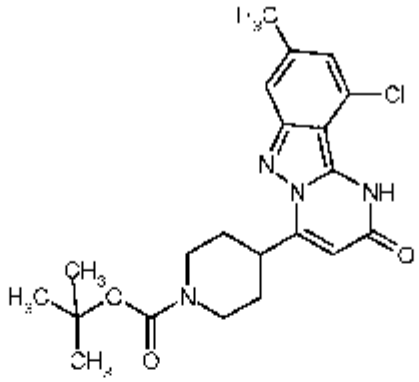


2-Chloro-6-fluoro-4-methylbenzonitrile (1.33 g, 7.84 mmol) was dissolved in ethanol (40 mL) and treated with hydrazine hydrate (1.57 g, 31.3 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (1.20 g, 85% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.88 min, MS (ESIPos): m/z = 182 $[M+H]^+$

Example 131A

Tert-butyl 4-(10-chloro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

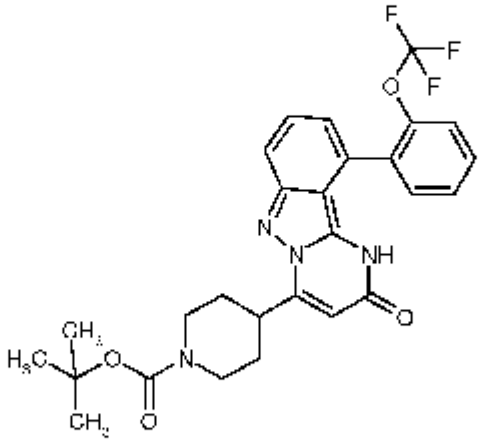


4-Chloro-6-methyl-1*H*-indazol-3-amine (0.40 g, 2.20 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.86 g, 2.42 mmol) were dissolved in acetonitrile (18 mL) and refluxed for 2 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (18 mL). Potassium phosphate (0.74 g, 3.47 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 6 h. After concentration in vacuo, the residue was taken up in water and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.32 g, 45% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.15 min, MS (ESIPos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Example 132A

Tert-butyl 4-{2-oxo-10-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate

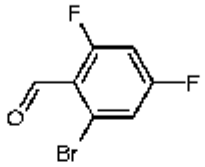


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.20 g, 0.48 mmol), 2-trifluoromethoxyphenylboronic acid (0.10 g, 0.49 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (4 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (2.55 mL, 2.55 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 2.5 h. The mixture was diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (107 mg, 45% of theory).

LC-MS (Method 11B): R_t = 1.27 min, MS (ESIPos): m/z = 529 $[M-H]^+$

Example 133A

2-Bromo-4,6-difluorobenzaldehyde

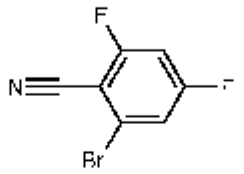


1-Bromo-3,5-difluoro-2-iodobenzene (5.00 g, 15.7 mmol) was dissolved in 2-methyltetrahydrofuran (30 mL) and cooled to 0 °C. Isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex (1.3 M in tetrahydrofuran, 12.7 mL, 16.5 mmol) was added dropwise. After stirring at 0 °C for 30 min, 4-formylmorpholine (1.99 g, 17.2 mmol) was added. The mixture was warmed to RT and stirred at RT for 4 h. The mixture was quenched with hydrochloric acid (1M in water), diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with hydrochloric acid (1M in water), water, and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (2.70 g, 70% of theory) in a purity of 92%.

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.37 min, MS (ESIPos): m/z = 219 $[M+H]^+$

Example 134A

2-Bromo-4,6-difluorobenzonitrile

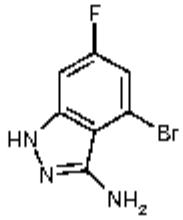


A mixture of 2-bromo-4,6-difluorobenzaldehyde (92% purity, 2.68 g, 11.1 mmol), sodium lauryl sulfate (0.70 g, 2.43 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (5.86 g, 18.2 mmol) and ammonium acetate (4.67 g, 60.6 mmol) in water (20 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound (0.50 g, 16% of theory) in a purity of 90%.

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.36 min. MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Example 135A

4-Bromo-6-fluoro-1*H*-indazol-3-amine

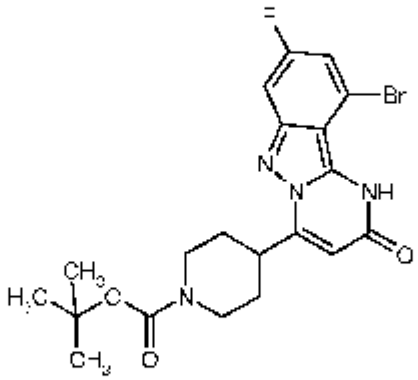


2-Bromo-4,6-difluorobenzonitrile (90% purity, 0.45 g, 1.85 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.41 g, 8.3 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield a mixture containing the title compound (0.38 g, 20% of theory) in a purity of 25% which was taken to the next step without further purification.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.86 min. MS (ESIPos): m/z = 230 $[M+H]^+$

Example 136A

Tert-butyl 4-(10-bromo-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

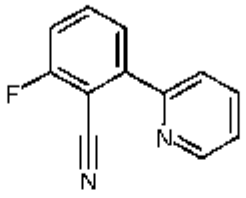


4-Bromo-6-fluoro-1*H*-indazol-3-amine (25% purity, 0.38 g, 0.41 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.65 g, 1.82 mmol) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and refluxed for 2 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (10 mL). Potassium phosphate (0.49 g, 2.32 mmol) was added and the mixture was stirred at 100 °C for 2 h. After concentration in vacuo, the residue was taken up in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (23 mg, 17% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.19 min, MS (ESIPos): m/z = 465 $[M+H]^+$

Example 137A

2-Fluoro-6-(pyridin-2-yl)benzonitrile

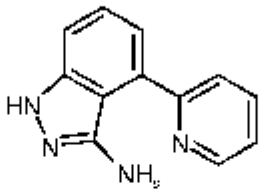


Under argon, 2-pyridylzinc bromide (0.5 M in tetrahydrofuran, 13 mL, 6.5 mmol) was diluted with tetrahydrofuran (10 mL), and 2-bromo-6-fluorobenzonitrile (1.00 g, 5.00 mmol), (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (127 mg, 150 µmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (72 mg, 150 µmol) were added. After stirring at RT for 16 h, the mixture was diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (263 mg, 27% of theory).

LC-MS (Method 3B): R_t = 1.81 min, MS (ESIPos): m/z = 199 $[M+H]^+$

Example 138A

4-(Pyridin-2-yl)-1*H*-indazol-3-amine

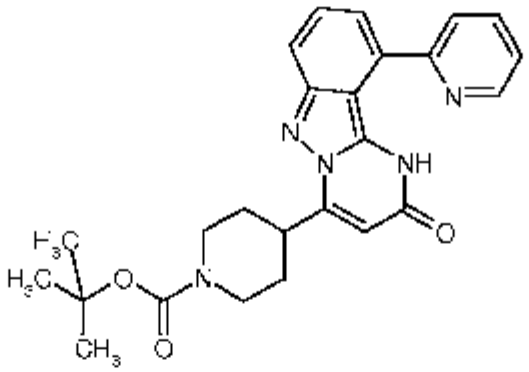


2-Fluoro-6-(pyridin-2-yl)benzonitrile (0.26 g, 1.31 mmol) was dissolved in ethanol (5 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.26 g, 5.25 mmol). After stirring at reflux for 2 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to afford the title compound (0.31 g, 83% of theory) in a purity of 75%.

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.53 min, MS (ESIPos): m/z = 211 $[M+H]^+$

Example 139A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

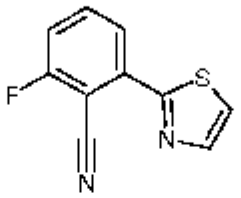


4-(Pyridin-2-yl)-1*H*-indazol-3-amine (75% purity, 0.31 g, 1.09 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.57 g, 1.60 mmol) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and refluxed for 2 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (15 mL). Potassium phosphate (0.80 g, 3.75 mmol) was added and the mixture was stirred at 100 °C for 2 h. After concentration in vacuo, the residue was taken up in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.34 g, 54% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.14 min, MS (ESIPos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Example 140A

2-Fluoro-6-(1,3-thiazol-2-yl)benzonitrile

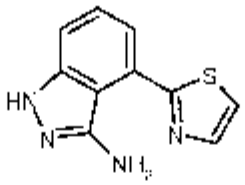


Under argon, 2 thiazolozinc bromide (0.5 M in tetrahydrofuran, 13 mL, 6.5 mmol) was diluted with tetrahydrofuran (10 mL), and 2-bromo-6-fluorobenzonitrile (1.00 g, 5.00 mmol), (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (127 mg, 150 µmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (72 mg, 150 µmol) were added. After stirring at RT for 16 h, the mixture was diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (248 mg, 24% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.87 min, MS (ESIPos): m/z = 205 $[M+H]^+$

Example 141A

4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-amine

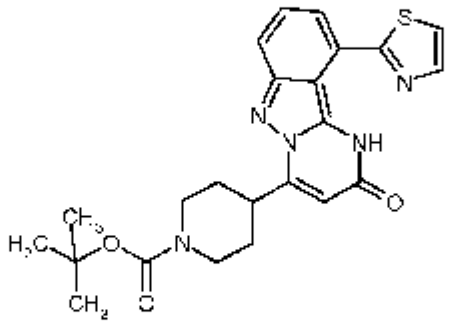


2-Fluoro-6-(1,3-thiazol-2-yl)benzonitrile (0.25 g, 1.21 mmol) was dissolved in ethanol (5 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.24 g, 4.86 mmol). After stirring at reflux for 2 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to afford the title compound (0.29 g, 76% of theory) in a purity of 70%.

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.66 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Example 142A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

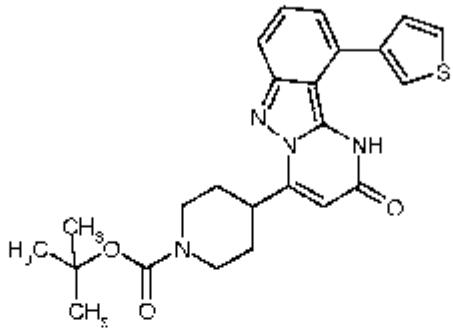


4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-amine (70% purity, 0.29 g, 0.98 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.55 g, 1.55 mmol) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and refluxed for 2 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (15 mL). Potassium phosphate (0.74 g, 3.49 mmol) was added and the mixture was stirred at 100 °C for 2 h. After concentration in vacuo, the residue was taken up in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.28 g, 50% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 452 $[M-H]^+$

Example 143A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(3-thienyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

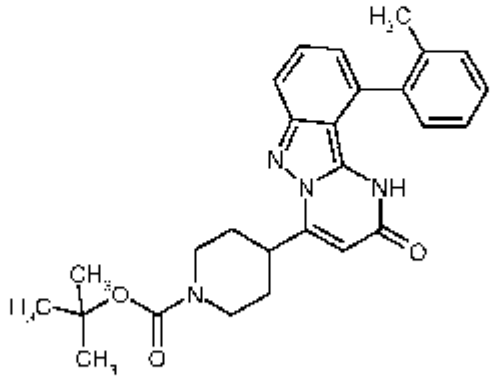


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.20 g, 0.48 mmol), 3-thienylboronic acid (63 mg, 0.49 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (4 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (2.55 mL, 2.55 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 16 h. The mixture was diluted with water, and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (98 mg, 49% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.18 min, MS (ESIPos): m/z = 451 $[M+H]^+$

Example 144A

Tert-butyl 4-[10-(2-methylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

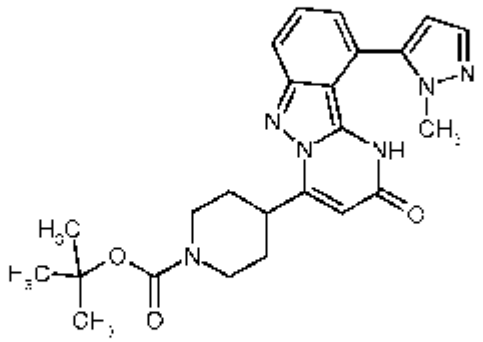


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.20 g, 0.48 mmol), 2-methylphenylboronic acid (67 mg, 0.49 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (4 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (2.55 mL, 2.55 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 16 h. The mixture was diluted with water, and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (150 mg, 73% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.26 min, MS (ESIPos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Example 145A

Tert-butyl 4-[10-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate



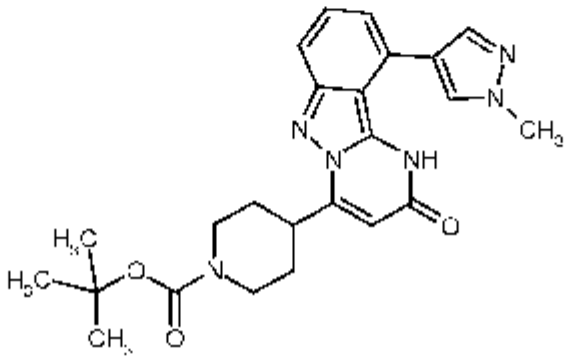
Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.20 g, 0.48 mmol), 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole (102 mg, 0.49 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) were dissolved in degassed

tetrahydrofuran (4 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (2.55 mL, 2.55 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 48 h. Additional (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 16 h. The phases were separated and the organic phase was subjected to preparative HPLC (Method 1A) to afford the title compound (140 mg, 70% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.05 min, MS (ESIPos): m/z = 449 [M+H]$^+$

Example 146A

Tert-butyl 4-[10-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

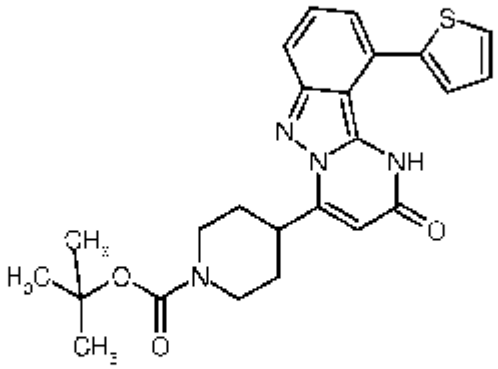


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.20 g, 0.48 mmol), (1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)boronic acid (62 mg, 0.49 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (4 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (2.55 mL, 2.55 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 48 h. Additional (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 16 h. The phases were separated and the organic phase was subjected to preparative HPLC (Method 1A) to afford the title compound (121 mg, 60% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.03 min, MS (ESIPos): m/z = 449 [M+H]$^+$

Example 147A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(2-thienyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

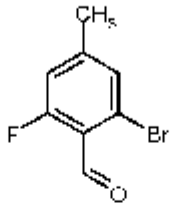


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.20 g, 0.48 mmol), 2-thienylboronic acid (63 mg, 0.49 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (4 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (2.55 mL, 2.55 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 48 h. Additional (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 16 h. The phases were separated and the organic phase was subjected to preparative HPLC (Method 1A) to afford the title compound (121 mg, 60% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 451 $[M-H]^+$

Example 148A

2-Bromo-6-fluoro-4-methylbenzaldehyde

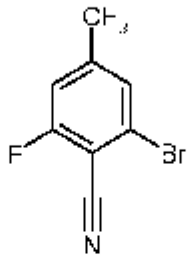


1-Bromo-3-fluoro-5-methylbenzene (5.00 g, 26.5 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 16.2 mL, 29.1 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N,N*-dimethylformamide (2.32 g, 31.7 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (6 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (5.45 g, 95% of theory).

GC-MS (Method 1G): R_t = 4.39 min, MS (ESIPos): m/z = 217 $[M+H]^+$

Example 149A

2-Bromo-6-fluoro-4-methylbenzonitrile

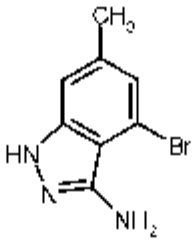


A mixture of 2-bromo-6-fluoro-4-methylbenzaldehyde (5.45 g, 25.1 mmol), sodium lauryl sulfate (1.45 g, 5.03 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (12.1 g, 37.7 mmol) and ammonium acetate (9.68 g, 125.6 mmol) in water (25 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (4.26 g, 79% of theory).

GC-MS (Method 1G): R_t = 4.43 min, MS (ESIPos): m/z = 215 $[M+H]^+$

Example 150A

4-Bromo-6-methyl-1*H*-indazol-3-amine

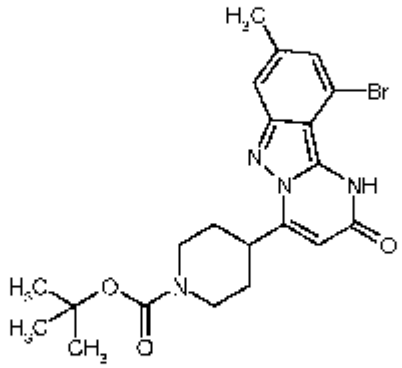


2-Bromo-6-fluoro-4-methylbenzonitrile (4.26 g, 19.9 mmol) was dissolved in ethanol (100 mL) and treated with hydrazine hydrate (3.99 g, 79.6 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (4.40 g, 41% of theory) in a purity of 42%.

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.72 min, MS (ESIPos): m/z = 226 $[M+H]^+$

Example 151A

Tert-butyl 4-(10-bromo-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

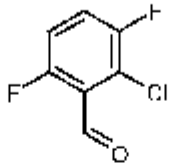


4-Bromo-6-methyl-1*H*-indazol-3-amine (42% purity, 300 mg, 0.42 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.52 g, 1.46 mmol) were dissolved in acetonitrile (13 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (15 mL). Potassium phosphate (0.56 g, 2.65 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 6 h. After concentration in vacuo, the residue was taken up in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.40 g, 89% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.19 min, MS (ESIPos): m/z = 461 $[M-H]^+$

Example 152A

2-Chloro-3,6-difluorobenzaldehyde

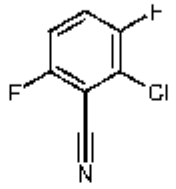


2-Chloro-1,4-difluorobenzene (1.78 g, 12.0 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 7.3 mL, 13.2 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N,N*-dimethylformamide (1.05 g, 14.4 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (3 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (1.51 g, 71% of theory).

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.25 min, MS (ESIPos): m/z = 177 $[M+H]^+$

Example 153A

2-Chloro-3,6-difluorobenzonitrile

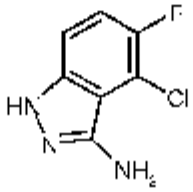


A mixture of 2 chloro-3,6-difluorobenzaldehyde (1.51 g, 8.5 mmol), sodium lauryl sulfate (0.49 g, 1.71 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (4.12 g, 12.8 mmol) and ammonium acetate (3.29 g, 42.7 mmol) in water (9 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.42 g, 28% of theory) in a purity of 60%.

GC-MS (Method 1G): R_t = 2.80 min. MS (ESIPos): m/z = 175 $[M+H]^+$

Example 154A

4-Chloro-5-fluoro-1*H*-indazol-3-amine

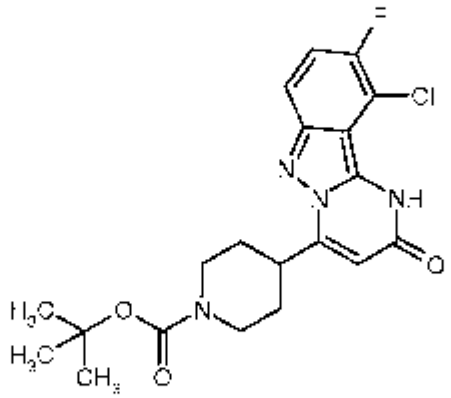


2-chloro-3,6-difluorobenzonitrile (purity 60%, 0.42 g, 1.45 mmol) was dissolved in ethanol (12 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.49 g, 9.68 mmol). After stirring at reflux for 4 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (0.32 g, 99% of theory) in a purity of 85%.

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.63 min. MS (ESIPos): m/z = 186 $[M+H]^+$

Example 155A

Tert-butyl 4-(10-chloro-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

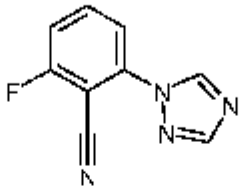


4-Chloro-5-fluoro-1*H*-indazol-3-amine (85% purity, 319 mg, 1.46 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.67 g, 1.89 mmol) were dissolved in acetonitrile (16 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (15 mL). Potassium phosphate (0.73 g, 3.43 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 6 h. After concentration in vacuo, the residue was taken up in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (0.43 g, 70% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.12 min, MS (ESIPos): m/z = 421 $[M-H]^+$

Example 156A

2-Fluoro-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzonitrile

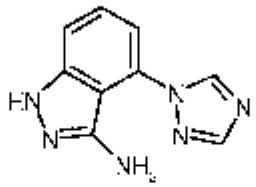


Under argon, 2,6-difluorobenzonitrile (1.00 g, 7.19 mmol) was dissolved in dimethylsulfoxide (4 mL), and 1,2,4-triazole (0.52 g, 7.48 mmol) and cesium carbonate (2.44 g, 7.48 mmol) were added. The mixture was stirred at 50 °C for 5 h. After cooling to RT, water (20 mL) was added and stirring was continued for 15 min. The precipitate was filtered and washed with water (10 mL). The solid was taken up in dichloromethane/water and extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, and concentrated in vacuo. Purification via column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate, Gradient) afforded the title compound (0.25 g, 18% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.62 min, MS (ESIPos): m/z = 189 $[M-H]^+$

Example 157A

4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-1*H*-indazol-3-amine

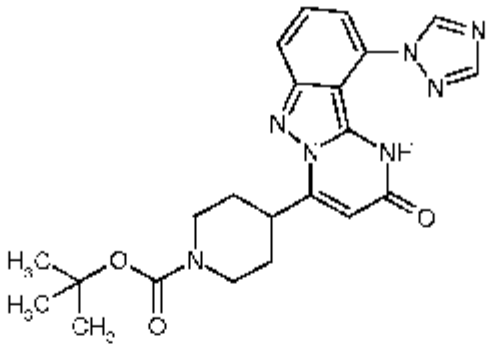


2-Fluoro-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzonitrile (0.25 g, 1.3 mmol) was dissolved in ethanol (2.5 mL) and treated with hydrazine hydrate (0.27 g, 5.3 mmol). After stirring at 70 °C for 9 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (0.18 g, 66% of theory).

GC-MS (Method 1G): R_t = 8.04 min. MS (ESIPos): m/z = 200 [M+H]$^+$

Example 158A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

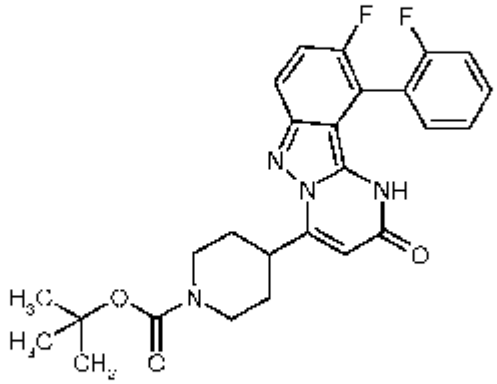


4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-1*H*-indazol-3-amine (180 mg, 0.88 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.34 g, 0.97 mmol) were dissolved in acetonitrile (8.5 mL) and refluxed for 5 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (5 mL). Potassium phosphate (0.39 g, 1.85 mmol) was added and the mixture was stirred at 110 °C for 4 h. After cooling to RT, water (24 mL) was added, and the mixture was neutralized with aqueous hydrogen chloride solution (1 M). The precipitate was collected via filtration, washed with water and acetonitrile, and dried to afford the title compound (96 mg, 23% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.95 min, MS (ESIPos): m/z = 436 [M−H]$^+$

Example 159A

Tert-butyl 4-[9-fluoro-10-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

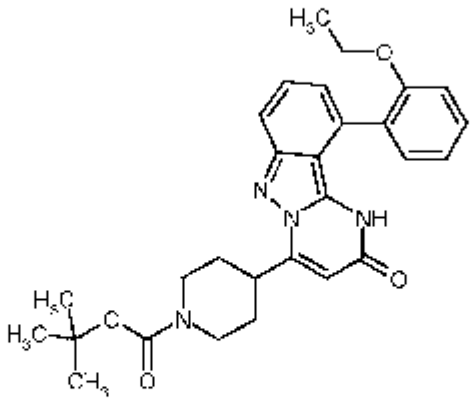


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (purity 70%, 0.10 g, 0.16 mmol), 2-fluorophenylboronic acid (24 mg, 0.17 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (4 mg, 5 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (2 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (0.90 mL, 0.90 mmol) was added and the mixture was stirred at RT for 15 min. The mixture was diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (43 mg, 57% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 481 $[M+H]^+$

Example 160A

Tert-butyl 4-[10-(2-ethoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate



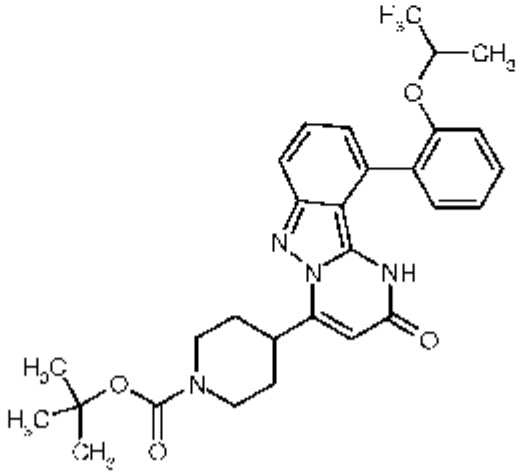
Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.70 g, 0.48 mmol), 2-ethoxyphenylboronic acid (82 mg, 0.49 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (4 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (2.65 mL, 2.65 mmol) was added and the mixture was

stirred at 40 °C for 16 h. The phases were separated and the organic phase was subjected to preparative HPLC (Method 1A) to afford the title compound (151 mg, 69% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.23 min, MS (ESIPos): m/z = 489 $[M-H]^+$

Example 161A

Tert-butyl 4-[10-(2-isopropoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

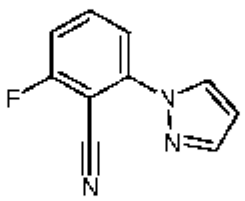


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (0.20 g, 0.48 mmol), 2-isopropoxyphenylboronic acid (89 mg, 0.49 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (11 mg, 13 µmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (4 mL). Potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (2.65 mL, 2.65 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 16 h. The phases were separated and the organic phase was subjected to preparative HPLC (Method 1A) to afford the title compound (134 mg, 59% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.33 min, MS (ESIPos): m/z = 503 $[M-H]^+$

Example 162A

2-Fluoro-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile



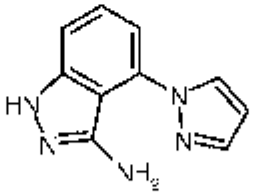
Under argon, 2,6-difluorobenzonitrile (4.00 g, 28.8 mmol) was dissolved in dimethylsulfoxide (16 mL), and pyrazole (2.04 g, 29.9 mmol) and cesium carbonate (9.74 g, 29.9 mmol) were added. After stirring the mixture at 50 °C for 11 h, additional pyrazole (1.18 g, 17.3 mmol) was added and stirring was resumed at 50 °C for 6 h. After cooling to RT, water (80 mL) was added and stirring was continued for 15 min. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with

brine, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification via column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate, Gradient) afforded the title compound (4.16 g, 70% of theory) in a purity of 90%.

GC-MS (Method 1G): R_t = 5.28 min, MS (HSIPos): m/z = 187 $[M+H]^+$

Example 163A

4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)-1*H*-indazol-3-amine

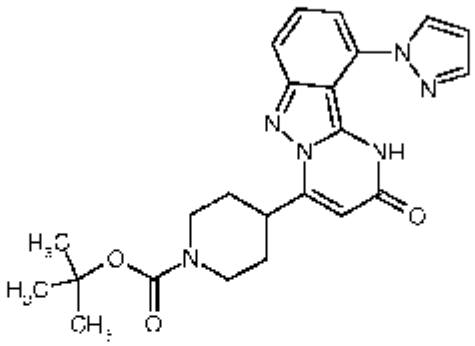


2-Fluoro-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile (purity 90%, 4.16 g, 20.2 mmol) was dissolved in ethanol (45 mL) and treated with hydrazine hydrate (4.05 g, 80.9 mmol). After stirring at 70 °C for 7 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and dried. Purification via column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate, Gradient) afforded the title compound (2.65 g, 66% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.59 min, MS (ESIPos): m/z = 200 $[M-H]^+$

Example 164A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(1*H*-pyrazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate



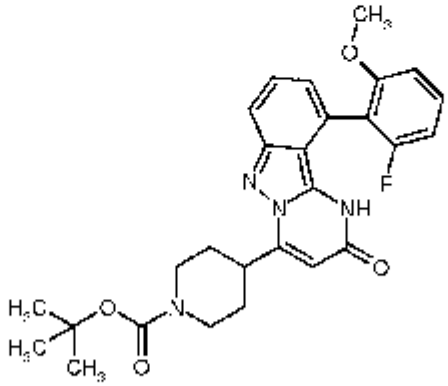
4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)-1*H*-indazol-3-amine (500 mg, 2.51 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.98 g, 2.76 mmol) were dissolved in acetonitrile (8.5 mL) and refluxed for 5 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (5 mL). Potassium phosphate (0.39 g, 1.85 mmol) was added and the mixture was stirred at 110 °C for 4 h. After cooling to RT, water (24 mL) was added, and the mixture was neutralized with aqueous hydrogen chloride solution (1 M). The precipitate was collected via filtration, washed with water and acetonitrile, and dried to afford the title compound (96

mg, 23% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.95 min, MS (ESIPos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Example 165A

Tert-butyl 4-[10-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

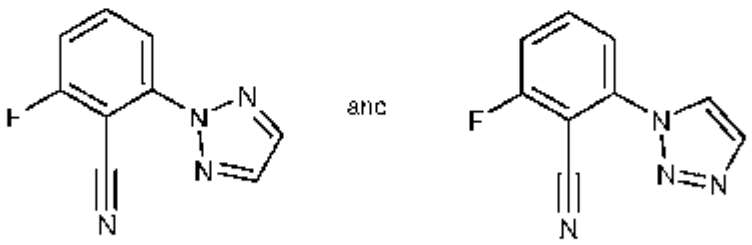


Under argon, *tert*-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (50 mg, 0.11 mmol) and (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate (104 mg, 0.12 mmol) were dissolved in degassed tetrahydrofuran (1.5 mL) and treated with potassium phosphate solution (1 M in water, degassed) (0.44 mL, 0.44 mmol). After stirring at RT for 15 min, a solution of 2-fluoro-6-methoxyboronic acid (38 mg, 0.22 mmol) and 1-bromo-3,5-difluorobenzene (43 mg, 0.22 mmol) in degassed tetrahydrofuran (0.5 mL) was added and stirring was resumed at RT for 15 min. The mixture was taken up in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine and dried over sodium sulfate. Separation via column chromatography (gradient cyclohexane/ethyl acetate) followed by preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (21 mg, 36% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.18 min, MS (ESIPos): m/z = 493 $[M-H]^+$

Example 166A

Isomer mixture of 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitrile and 2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrile



Under argon, 2,6-difluorobenzonitrile (5.00 g, 35.9 mmol) was dissolved in dimethylsulfoxide (20 mL), and 1,2,3-triazole (2.58 g, 37.4 mmol) and cesium carbonate (12.18 g, 37.4 mmol) were added. After

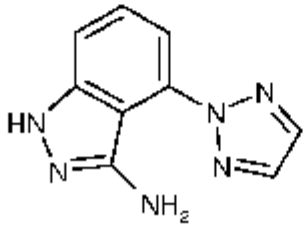
stirring the mixture at 50 °C for 10 h, additional 1,2,3-triazole (1.25 g, 18.7 mmol) was added and stirring was resumed at 50 °C for 6 h. After cooling to RT, water (90 mL) was added and stirring was continued for 10 min. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo to afford a mixture of the isomers of the title compounds (ca 7:1, 9.73 g, 65% of theory) in a purity of 46%.

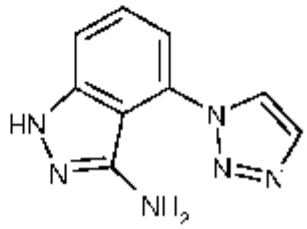
Major Isomer (2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitrile): GC-MS (Method 1G): R_t = 5.56 min. MS (DCIPos): m/z = 188 $[M+H]^+$

Minor Isomer (2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrile): GC-MS (Method 1G): R_t = 5.92 min. MS (DCIPos): m/z = 188 $[M+H]^+$

Examples 167A and 168A

4-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-amine and 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-indazol-3-amine





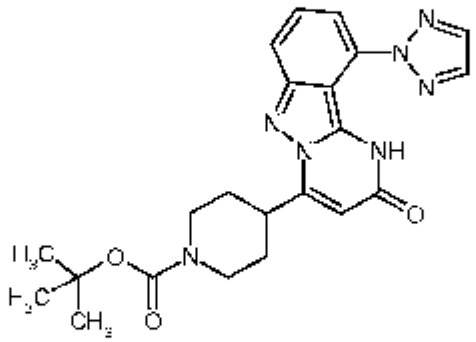
The 7:1 mixture of 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitrile and 2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrile obtained in Example 166A (purity 46%, 9.73 g, 23.8 mmol) was dissolved in ethanol (80 mL) and treated with hydrazine hydrate (7.25 g, 144.8 mmol). After stirring at 70 °C for 7 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Separation and purification by column chromatography (eluent dichloromethane, then dichloromethane/ethanol) afforded the two isomers 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-amine (1.13 g, 23% of theory) and 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-indazol-3-amine (0.29 g, 6% of theory).

4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-amine: LC-MS (Method 2B): R_t = 1.64 min, MS (ESIPos): m/z = 201 $[M+H]^+$

4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-indazol-3-amine: LC-MS (Method 2B): R_t = 1.67 min, MS (ESIPos): m/z = 201 $[M+H]^+$

Example 169A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

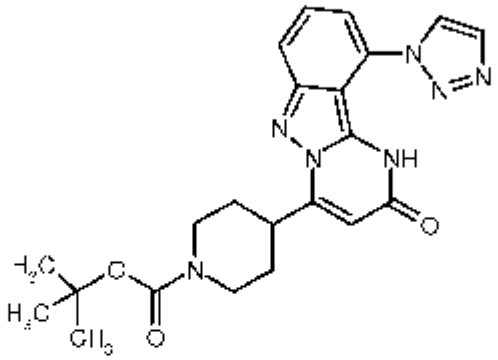


4-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-amine (500 mg, 2.37 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.93 g, 2.61 mmol) were dissolved in acetonitrile (8.5 mL) and refluxed for 4 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (20 mL). Potassium phosphate (0.94 g, 4.45 mmol) was added and the mixture was stirred at 50 °C for 4 h. After cooling to RT, water was added, and the mixture was neutralized with aqueous hydrogen chloride solution (1 M). The precipitate was collected via filtration, triturated with acetonitrile, and dried to afford the title compound (750 mg, 77% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.11 min, MS (ESIPos): m/z = 436 $[M-H]^+$

Example 170A

Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate



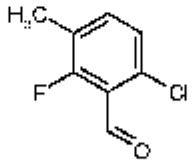
4-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl)-1*H*-indazol-3-amine (280 mg, 2.37 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.53 g, 1.49 mmol) were dissolved in acetonitrile (8.5 mL) and refluxed for 4 h. Additional *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (0.24 g, 0.68 mmol) was added and the mixture was refluxed for another 6 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (20 mL). Potassium phosphate (0.70 g, 3.28 mmol) was added and the mixture was

stirred at 110 °C for 4 h. After cooling to RT, water was added, and the mixture was neutralized with aqueous hydrogen chloride solution (1 M). The aqueous phase was washed with ethyl acetate and left standing over night. The precipitate was collected via filtration, washed with acetonitrile, and dried to afford the title compound (240 mg, 23% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.01 min, MS (ESIPos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Example 171A

6-Chloro-2-fluoro-3-methylbenzaldehyde

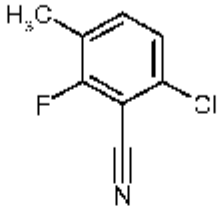


4-Chloro-2-fluorotoluene (5.00 g, 34.6 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled to -78 °C. Lithium diisopropyl amide (1.8 M in tetrahydrofuran, 21.1 mL, 38.0 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, *N,N*-dimethylformamide (3.03 g, 41.5 mmol) was added. After stirring at -78 °C for an additional 15 min, acetic acid (8 mL) and water (100 mL) was added and the mixture was warmed to RT. After extraction with ethyl acetate, the organic phase was washed with 1 M hydrochloride acid solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo afforded the title compound (5.93 g, 94% of theory).

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.86 min, MS (ESIPos): m/z = 172 $[M+H]^+$

Example 172A

6-Chloro-2-fluoro-3-methylbenzonitrile

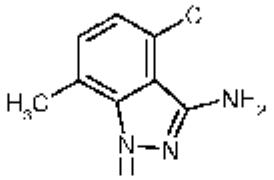


A mixture of 6-chloro-2-fluoro-3-methylbenzaldehyde (5.90 g, 34.2 mmol), sodium lauryl sulfate (1.97 g, 6.84 mmol), (Diacetoxyiodo)benzene (16.5 g, 51.3 mmol) and ammonium acetate (13.2 g, 170.9 mmol) in water (35 mL) was stirred at 70 °C for 30 min. After extraction with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (1.12 g, 19% of theory).

GC-MS (Method 1G): R_t = 3.90 min, MS (ESIPos): m/z = 169 $[M+H]^+$

Example 173A

4-Chloro-7-methyl-1*H*-indazol-3-amine

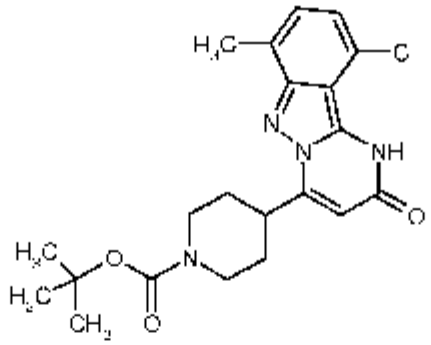


6-Chloro-2-fluoro-3-methylbenzonitrile (1.12 g, 6.60 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and treated with hydrazine hydrate (1.32 g, 26.4 mmol). After stirring at 70 °C for 6 h, the mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried to yield the title compound (1.25 g, 99% of theory) in a purity of 95%.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.87 min, MS (ESIPos): m/z = 182 [M−H]$^+$

Example 174A

Tert-butyl 4-(10-chloro-7-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

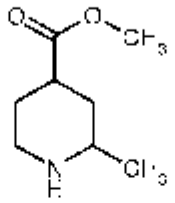


4-Chloro-7-methyl-1*H*-indazol-3-amine (purity 95%, 200 mg, 1.05 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (409 mg, 1.15 mmol) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and refluxed for 2 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (10 mL). Potassium phosphate (0.30 g, 1.43 mmol) was added and the mixture was stirred at 110 °C for 4 h. After concentration in vacuo, purification via preparative HPLC (Method 1A) afforded the title compound (230 g, 77% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.24 min, MS (ESIPos): m/z = 417 [M+H]$^+$

Example 175A

Cis-methyl 2-methylpiperidine-4-carboxylate

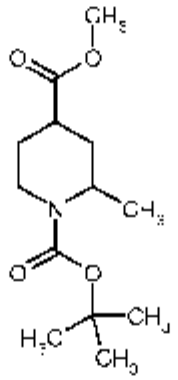


A solution of (+)-*Cis*-1-benzyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (21.15 g, 72.60 mmol) in ethanol (250 ml) was treated with palladium on charcoal 10% (1.54 g, 1.45 mmol) under hydrogen atmosphere at normal pressure and RT for 16 h. The mixture was filtered through celite and the filtrate was evaporated and dried under vacuo to yield the title compound (11.42 g, 95% of theory).

LC-MS (MCW-ZQ3-EXT-B): R_t = 1.10 min, MS (ESIPos): m/z = 158 $[M+H]^+$

Example 176A

Cis-1-*tert*-butyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate

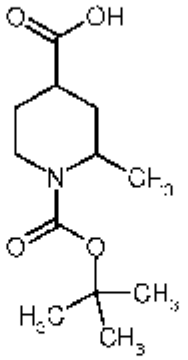


To a solution of *cis*-methyl 2-methylpiperidine-4-carboxylate obtained in example 175A (11.70 g, 74.42 mmol) in tetrahydrofuran (250 ml) under argon atmosphere was added di-*tert*-butyl dicarbonate (19.49 g, 89.30 mmol) and the reaction mixture was stirred at RT overnight. The mixture was evaporated under vacuo and the crude product was dissolved in ethyl acetate and treated with a 10% citric acid aqueous solution. After separation of the layers the organic layer was washed with 10% citric acid aqueous solution, with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and finally with brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to yield the title compound (23.69 g, 90% of theory, 73% pure according NMR). The crude product was used in the next step without further purification.

MS (ESIPos): m/z = 258 $[M+H]^+$

Example 177A

Cis-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylpiperidine-4-carboxylic acid



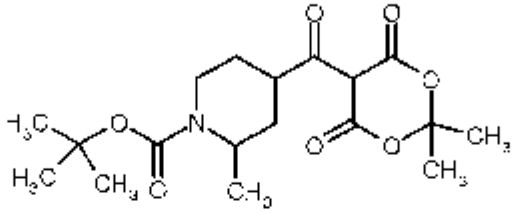
To a solution of *cis*-1-*tert*-butyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate obtained in example 176A (23.69 g, 92.06 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran (250 ml) and water (125 ml) was added lithium hydroxide (8.82 g, 368.24 mmol) and the mixture was stirred overnight at RT. The mixture was evaporated under vacuo and was diluted in water and ethyl acetate. After separation of the layers the aqueous phase was treated with HCl 1M until pH 4 was achieved and then was extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under vacuo to yield the title compound (14.85 g, 66% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.45 min, MS (ESIPos): m/z = 242 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 178A

(+)-*Cis*-*tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]-2-methylpiperidine-1-carboxylate



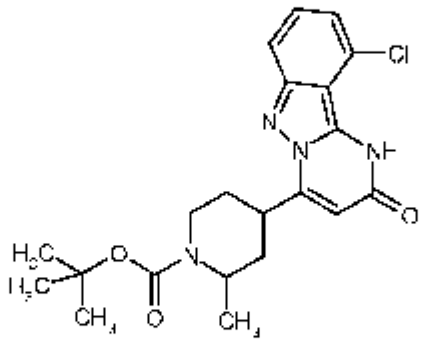
To a solution of *cis*-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylpiperidine-4-carboxylic acid obtained in example 177A (1.00 g, 4.11 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (0.65 g, 4.52 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added 4-dimethylaminopyridin (0.75 g, 6.16 mmol). After cooling the mixture to 0 °C, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.10 g, 5.75 mmol) was added in portions and then the reaction mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was diluted in dichloromethane and then treated with HCl 1M. After that the layers were separated. The organic layer was washed with HCl 1M, water and brine and finally was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under vacuo to yield the title compound (1.49 g, 94% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.18 min, MS (ESIPos): m/z = 370 $[M-H]^+$

$[\alpha]_D^{20}$ = +65.33 (c. 0.375, methanol) WL=589 nm

Example 179A

(+)-*Cis-Tert*-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate [enantiomerically pure cis-Isomer]



The title compound was prepared according to General Procedure 1A starting from 0.26 g (1.48 mmol) 4-chloro-1*H*-indazol-3-amine and 0.55 g (1.48 mmol) (+)-*cis*-tert-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]-2-methylpiperidine-1-carboxylate. Then the mixture was diluted with water and was treated with 1N hydrochloric acid until pH 5 was achieved and finally extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine and dried over magnesium sulfate, filtered, evaporated and dried in vacuo. The crude was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated and lyophilized overnight. Epimerization was observed obtaining a mixture of diastereomers which were separated by Method 5C to yield the title compound, which was after then stirred in acetonitrile. The resulting solid was filtered, washed with acetonitrile and dried overnight in vacuo at 60 °C to yield the title compound. The filtrate was purified by preparative HPLC (Method 1A). The combined product fractions were evaporated and lyophilized overnight to yield the title compound (65 mg, 10% of theory).

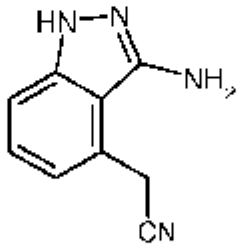
LC-MS (Method 1B): RT = 1.18 min, MS (ESIPos): m/z = 417 (M+H)

HPLC (Method 5E): R_t = 7.19 min

$[\alpha]^{20}$ = +24.9 (c. 0.30, methanol) WL =589 nm

Example 180A

(3-amino-1H-indazol-4-yl)acetonitrile



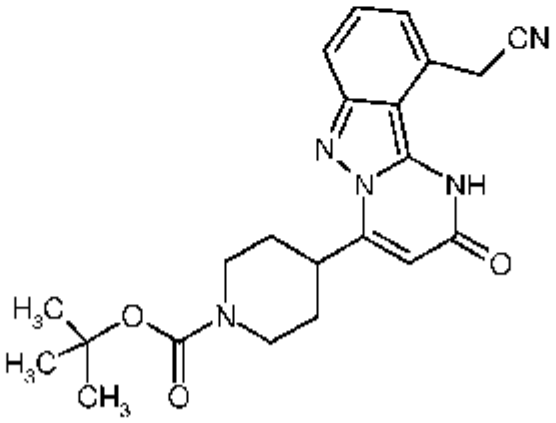
To a solution of 2-(cyanomethyl)-6-fluorobenzonitrile (1.00 g, 6.24 mmol) in ethanol (12 mL) under argon was added hydrazine hydrate (2.38 mL, 25.0 mmol) at RT. The mixture was heated to 70°C for 5 h. The mixture was cooled to RT and concentrated in vacuo and then the residue was dissolved in a mixture of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once more with ethyl acetate. The

combined organic layers were washed with water and with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and dried in vacuo to yield the title compound (0.80 g, 62% of theory, 80% pure according LC-MS).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.54 min, MS (ESIPos): m/z = 173 $[M-H]^+$

Example 181A

Tert-butyl 4-[10-(cyanomethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

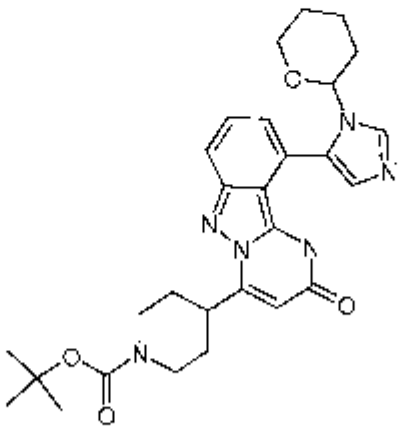


(3-amino-1H-indazol-4-yl)acetonitrile (purity 80%, 589 mg, 2.74 mmol) and *tert*-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (863 mg, 2.28 mmol) were dissolved in acetonitrile (8.6 mL) and stirred at 60 °C for 5 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (8.6 mL). Potassium phosphate (969 mg, 4.57 mmol) was added and the mixture was stirred at 110 °C for 1 h. The mixture was diluted with water, neutralized (pH 6) by the addition of 1N HCl and the resulting solid was filtered, washed with water and finally purified by preparative HPLC (Method 2A) to yield the title compound (15 mg, 2% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.02 min, MS (ESIPos): m/z = 408 $[M-H]^+$

Example 182A

tert-butyl 4-{2-oxo-10-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate

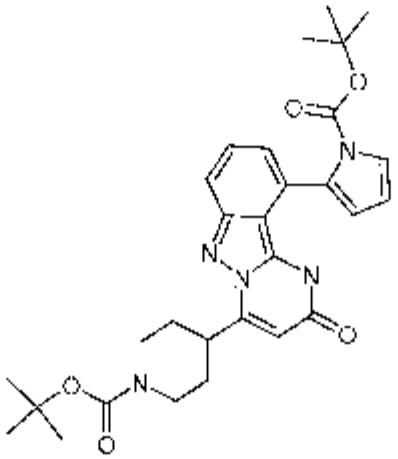


tert-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.45 mmol) and 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-imidazole (187 mg, 0.67 mmol) were dissolved in *N,N*-Dimethylformamide (5 ml) and treated with sodium carbonate solution (2M in water, 0.89 ml). After degassing the solution 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)chloride (16.4 mg, 0.02 mmol) was added. After stirring at 80°C for 16 h, the mixture was separated via reverse phase HPLC (gradient acetonitrile/water with 0.1 % trifluoroacetic acid) which afforded the title compound (55.4 mg, 25% of theory).

LC-MS (Method 5B): R_t = 0.84 min, MS (ESIPos): m/z = 519.5 $[M+H]^+$

Example 183A

tert-butyl 4-{10-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate

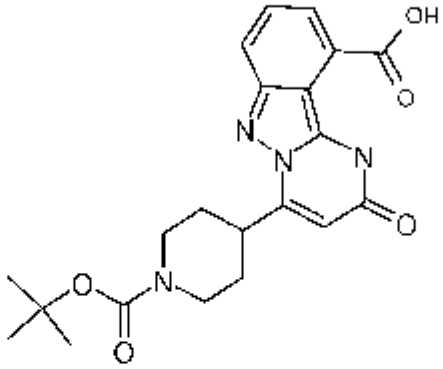


tert-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.45 mmol) and [1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]boronic acid (142 mg, 0.67 mmol) were dissolved in *N,N* Dimethylformamide (5 ml) and treated with sodium carbonate solution (2M in water, 0.89 ml). After degassing the solution 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)chloride (16.4 mg, 0.02 mmol) was added. After stirring at 80°C for 16 h, the mixture was separated via reverse phase HPLC (gradient acetonitrile/water with 0.1 % trifluoroacetic acid) which afforded the title compound (149 mg, 61% of theory).

LC-MS (Method 5B): R_t = 1.26 min, MS (ESIPos): m/z = 534.5 $[M+H]^+$

Example 184A

4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazole-10-carboxylic acid

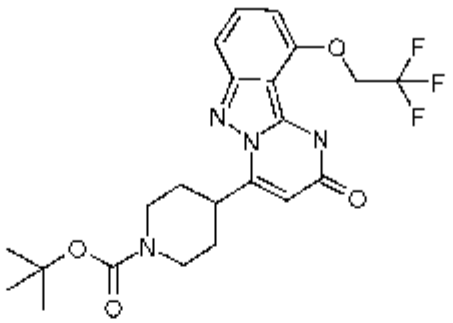


Tert-butyl 4-(10-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (Example 78A) (200 mg, 0.51 mmol) and sodium hydroxide solution (2M in water, 25 ml, 50.8 mol) were dissolved in water (5 ml) and ethanol (40 ml). After stirring at 100 °C for 4 h and 2 d at rt. the mixture was worked up 3x with ethyl acetate and citric acid solution (10% in water). The organic phases were washed with water and dried with sodium sulfate. Drying *in vacuo* afforded the title compound (187 mg, 84% of theory).

LC-MS (Method 5B): R_t = 0.95 min, MS (ESIPos): m/z = 412.3 $[M+H]^+$

Example 185A

tert-butyl 4-[2-oxo-10-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate

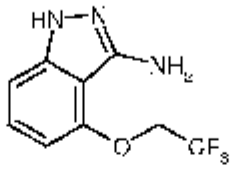


tert-butyl 4-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (338 mg, 0.95 mmol, 1.1 eq) and 4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2*H*-indazol-3-amine (200 mg, 0.86 mmol, 1 eq) were dissolved in acetonitrile (15 mL) and refluxed for 3 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in 1-methoxy-2-propanol (15 mL). Potassium phosphate (368 mg, 1.7 mmol, 2 eq.) was added and the mixture was stirred at 100 °C for 4 h. After concentration in vacuo, purification via reverse phase HPLC (gradient acetonitrile/water with 0.1 % formic acid) afforded the title compound (190 mg, 47% of theory).

LC MS (Method 1B): R_t = 1.04 min, MS (ESIPos): m/z = 467 $[M-H]^+$

Example 186A

4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-indazol-3-amine



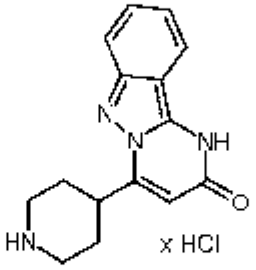
To a solution of 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-fluorobenzonitrile (1.00 g, 4.56 mmol, 1 eq) in ethanol (30 mL) was added hydrazine hydrate (0.88 mL, 18 mmol, 4 eq) at RT. The mixture was stirred at rt for 16 h and the heated to 70°C over night. The solvents were removed *in vacuo* and the obtained residue purification via reverse phase HPLC (gradient acetonitrile/water with 0.1 % trifluoro acetic acid) afforded the title compound (430 mg, 35% of theory).

LC-MS (Method 7B): R_t = 1.89 min, MS (ESIPos): m/z = 232 $[M-H]^+$

Preparation of compound examples:

Example 1

4-(Piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



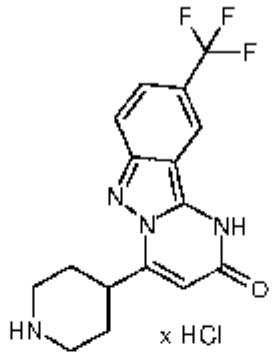
Tert-butyl 4-(4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (1.50 g, 4.07 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (10 mL) and methanol (5 mL) and irradiated with ultrasound for 5 min. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with dioxane (50 ml) and methanol (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (1.35 g, 92% purity, 4.07 mmol, 100% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.19 min, MS (ESIPos): m/z = 269 $[M-H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.57 (d, 2H), 7.41 (d-like, 2H), 7.00 (quint-like, 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).

Example 2

4-(Piperidin-4-yl)-9-(trifluoromethyl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



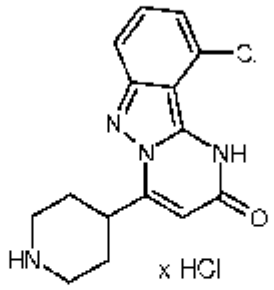
Tert-butyl 4-[2-oxo-9-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate, 48.3 mg, 0.111 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (1.2 mL), stirred for 5 min and evaporated in vacuo. Methanol (5 mL) was added and the solution was evaporated again. The residue was dissolved in methanol (0.5 mL) and water (2 mL) and then lyophilized to give the title compound (38.7 mg, 94% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.65 min, MS (ESIPos): m/z = 337 $[M-H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ = 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).

Example 3

10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



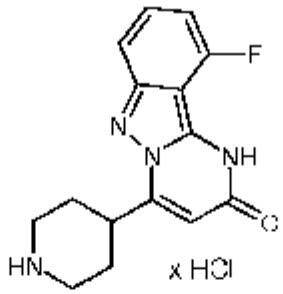
Tert-butyl 4-(10-chloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (47.3 mg, 0.12 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (1.3 mL), stirred for 5 min and evaporated in vacuo. Methanol (5 mL) was added and the solution was evaporated again. The residue was dissolved in methanol (0.5 mL) and water (2 mL) and then lyophilized to give the title compound (40.5 mg, 0.12 mmol, 100% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.36 min, MS (ESIPos): m/z = 303 [M−H−xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 4

10-Fluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



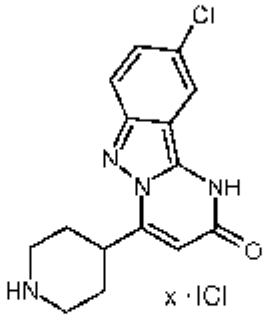
Tert-butyl 4-(10-fluoro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (80 mg, 0.21 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (1 mL) and methanol (1 mL) and irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (64 mg, 95% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.24 min, MS (ESIPos): m/z = 287 [M−H−xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 5

9-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



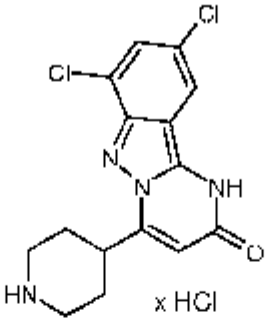
Tert-butyl 4-(9-chloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate. 26.5 mg, 0.066 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (1 mL), stirred for 1 min and evaporated in vacuo. Methanol (5 mL) was added and the solution was evaporated again. The residue was dissolved in methanol (0.5 mL) and water (2 mL) and then lyophilized to give the title compound (24 mg, 0.07 mmol, 100% of theory).

LC MS (Method 1B): R_t = 0.59 min, MS (ESIPos): m/z = 303 [M−H x HCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 6

7,9-Dichloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



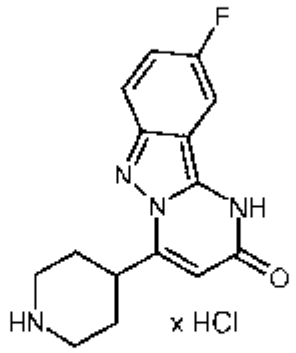
Tert-butyl 4-(8,10-dichloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (15.5 mg, 0.035 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (0.9 mL) and methanol (0.1 mL), stirred for 30 min and evaporated in vacuo. Methanol (5 mL each) was added and the solution was evaporated two times to give the title compound (13.4 mg, 0.04 mmol, 100% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.61 min, MS (ESIPos): m/z = 337 [M−H-x HCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + TFA): δ = 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).

Example 7

9-Fluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



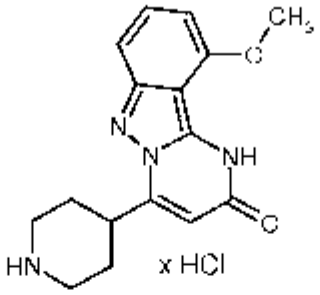
Tert-butyl 4-(9-fluoro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (59 mg, 0.153 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (1 mL) and methanol (1 mL) and irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL) and filtered, the residue was washed with dioxane (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (53 mg, 92% purity, 99% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.29 min, MS (ESIPos): m/z = 287 $[M-H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_3O): δ = 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).

Example 8

10-Methoxy-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



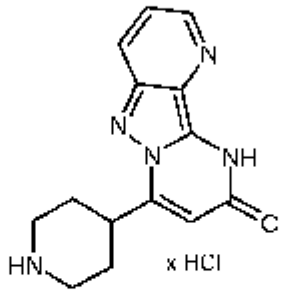
Tert-butyl 4-(10-methoxy-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (120 mg, 0.30 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (2 mL) and methanol (2 mL) and irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL) and filtered, the residue was washed with dioxane (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (102 mg, 98% purity, 99% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.27 min, MS (ESIPos): m/z = 299 $[M-H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_3O): δ = 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).

Example 9

7-(Piperidin-4-yl)pyrido[3',2':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-9(10*H*)-one hydrochloride



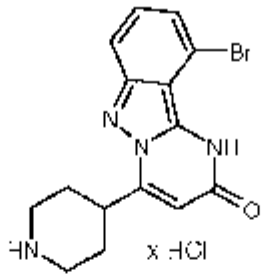
Tert-butyl 4-(9-oxo-9,10-dihydropyrido[3',2':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)piperidine-1-carboxylate (16 mg, 0.04 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (1 mL) and methanol (1 mL) and irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL) and filtered, the residue was washed with dioxane (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (16 mg, 92% purity, 99% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.07 min, MS (ESIPos): m/z = 270 [M−H xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 10

10-Bromo-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



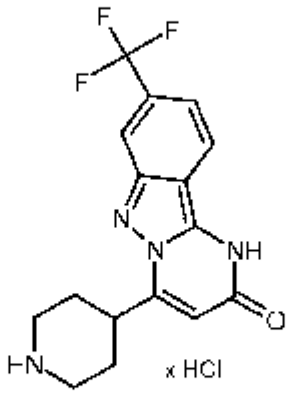
Tert butyl 4-(10-bromo-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (190 mg, 0.425 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (4 mL) and methanol (4 mL) and irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with dioxane (5 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (175 mg, 93% purity, 99% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.44 min, MS (ESIPos): m/z = 347/349 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 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).

Example 11

4-(Piperidin-4-yl)-8-(trifluoromethyl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



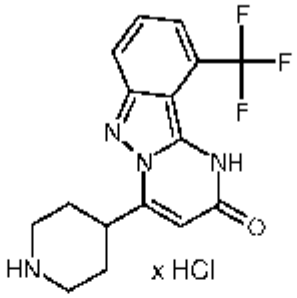
Tert butyl 4-[2-oxo-8-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (353 mg, 0.810 mmol) was dissolved in methanol (8 mL). 4N HCl in dioxane (8 mL) was added and the mixture irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with dioxane (5 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (231 mg, 76% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.61 min, MS (ESIPos): m/z = 337 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 12

4-(Piperidin-4-yl)-10-(trifluoromethyl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



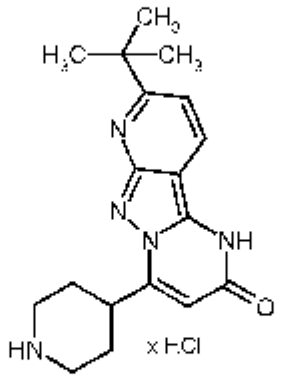
Tert-butyl 4-(10-(trifluoromethyl)-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (103 mg, 0.237 mmol) was dissolved in methanol (4 mL). 4N HCl in dioxane (4 mL) was added and the mixture irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with methanol (2 mL), filtered, the residue was washed with methanol (3 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (90.6 mg, 97% purity, 99% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.55 min, MS (ESIPos): m/z = 337 [M−H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 13

8-*tert*-Butyl-4-(piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



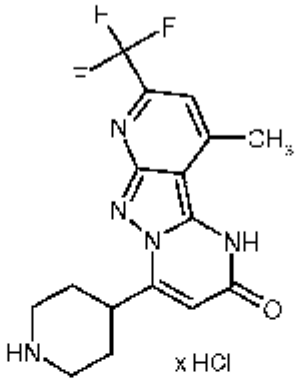
Tert butyl 4-(8-*tert* butyl 4 oxo 1,4 dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin 2 yl)piperidine-1 carboxylate (64 mg, 0.152 mmol) was dissolved in methanol (2 mL), 4N HCl in dioxane (2 mL) was added and the mixture irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting yellow solution was evaporated and the residue was triturated with 4 mL dioxane/methanol (20:1), filtered and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (51.4 mg, 90% purity, 76% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.57 min, MS (ESIPos): m/z = 326 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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 (qu, 2H), 1.54 (s, 9H).

Example 14

10-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-8-(trifluoromethyl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



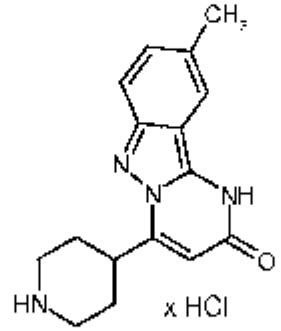
Tert-butyl 4-(8-(trifluoromethyl)-4-oxo-1,4-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (105 mg, 0.233 mmol) was dissolved in methanol (2 mL), 4N HCl in dioxane (2 mL) was added and the mixture irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with dioxane (5 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (71.8 mg, 72% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.59 min, MS (ESIPos): m/z = 352 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.49 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.85 (dt-like, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.50 (d, 2H), 2.05 (qm, 2H).

Example 15

9-Methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



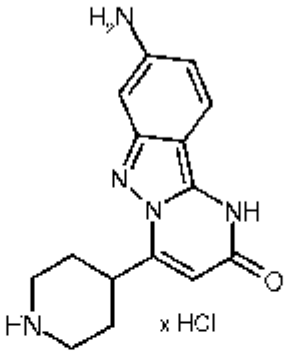
Tert-butyl 4-(9-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (130 mg, 0.34 mmol) was dissolved in methanol (2 mL). 4N HCl in dioxane (2 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with methanol (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (108 mg, 98% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.55 min, MS (ESIPos): m/z = 283 [M−H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.32-7.19 (m, 3H), 6.70 (br. s, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.48 (t-like, 1H), 3.30 (t, 2H), 2.41 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94 (qm, 2H).

Example 16

8-Amino-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



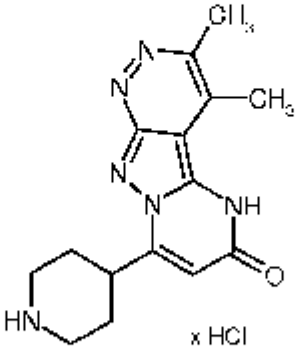
Tert-butyl 4-(8-amino-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (23 mg, 0.06 mmol) was dissolved in methanol (0.5 mL). 4N HCl in dioxane (0.5 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with methanol (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 ml) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (14 mg, 64% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.18 min, MS (ESIPos): m/z = 284 [M−H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 17

3,4-Dimethyl-8-(piperidin-4-yl)pyrimido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-c]pyridazin-6(5*H*)-one hydrochloride



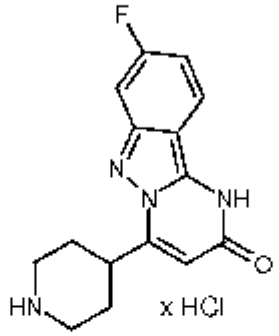
Tert-butyl 4-(3,4-dimethyl-8-oxo-5,8-dihydropyrimido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-c]pyridazin-6-yl)piperidine-1-carboxylate (55 mg, 0.128 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with methanol (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (43.6 mg, 85% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.12 min, MS (ESIPos): m/z = 299 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.02 (s, 1H), 3.86 (t-like, 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).

Example 18

8-Fluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



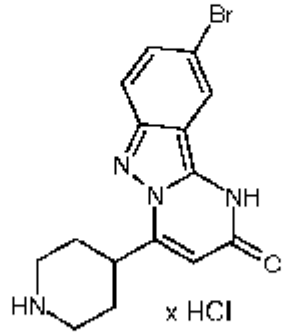
Tert-butyl 4-(8-fluoro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (57.1 mg, 0.148 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with methanol (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (40.3 mg, 84% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.30 min, MS (ESIPos): m/z = 287 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.67 (dt, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.82 (dt, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.58 (t-like, 1H), 3.26 (dd, 2H), 2.40 (d, 2H), 1.93 (qm, 2H), 2 exchangable protons not visible.

Example 19

9-Bromo-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



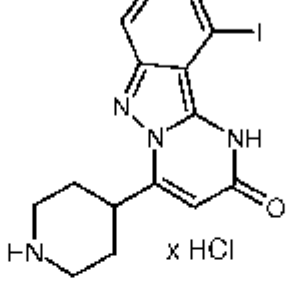
Tert-butyl 4-(9-bromo-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (30 mg, 0.067 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was filtered, the residue was washed with methanol (0.5 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (11 mg, 42% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.48 min, MS (ESIPos): m/z = 347/349 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.74-3.62 (m, 3H), 3.31 (t-like, 2H), 2.48 (d, 2H), 2.00 (qm, 2H).

Example 20

10-Iodo-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



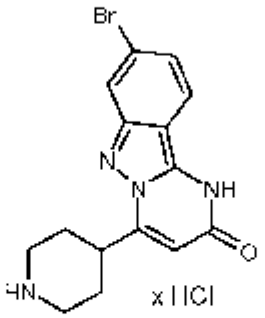
Tert-butyl 4-(10-iodo-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (43 mg, 0.087 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with methanol (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (34 mg, 90% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.52 min, MS (ESIPos): m/z = 395 $[M-H-xHCl]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.61 (t-like, 1H), 3.32 (dd, 2H), 2.46 (d, 2H), 1.98 (qm, 2H).

Example 21

8-Bromo-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



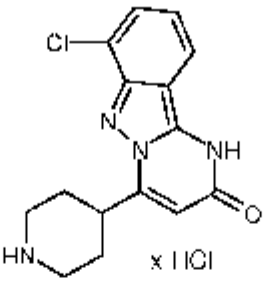
Tert-butyl 4-(8-bromo-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (85 mg, 0.190 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with methanol (7 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (58 mg, 78% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.50 min, MS (ESIPos): m/z = 347/349 $[M+H \cdot xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.56 (t-like, 1H), 3.32 (dd, 2H), 2.47 (d, 2H), 1.99 (qm, 2H).

Example 22

7-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



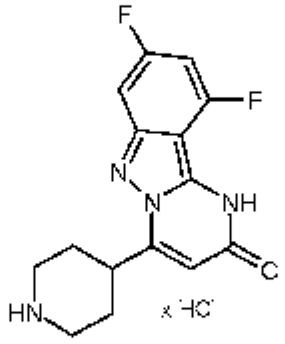
Tert-butyl 4-(7-chloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (75 mg, 0.186 mmol) was suspended in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 30 min. The resulting yellow suspension was diluted with methanol (2 mL), filtered, the residue was washed with 2 mL dioxane/methanol (1:1) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (60 mg, 95% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.41 min, MS (ESIPos): m/z = 303 $[M-H \cdot xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 23

8,10-Difluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



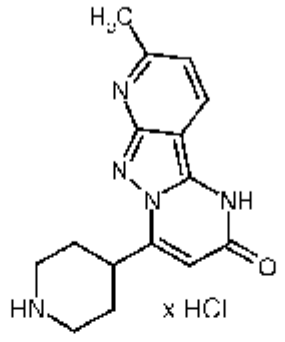
Tert-butyl 4-(8,10-difluoro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (26 mg, 0.064 mmol) was suspended in methanol (0.5 mL). 4N HCl in dioxane (0.5 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 30 min. The resulting yellow suspension was filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (13 mg, 95% purity, 57% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.36 min, MS (ESIPos): m/z = 305 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (t, 2H), 3.18 (dd, 2H), 2.31 (d, 2H), 1.94 (dm, 2H).

Example 24

8-Methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



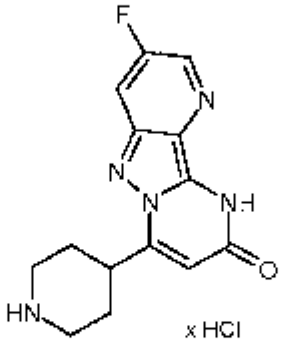
Tert-butyl 4-(8-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (50 mg, 0.130 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (43 mg, 93% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.12 min, MS (ESIPos): m/z = 284 $[M-H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 8.82 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.83 (t-like, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.31 (dd, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.48 (d, 2H), 2.04 (qm, 2H).

Example 25

3-Fluoro-7-(piperidin-4-yl)pyrido[3',2':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-9(10*H*)-one hydrochloride



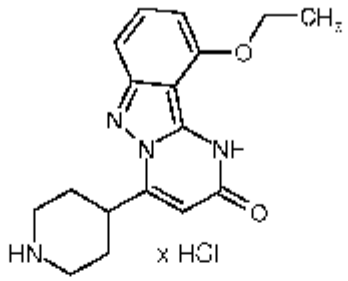
Tert-butyl 4-(3-fluoro-9-oxo-9,10-dihydropyrido[3',2':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)piperidine-1-carboxylate (50.9 mg, 0.131 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (38.9 mg, 82% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.19 min, MS (ESIPos): m/z = 270 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 8.42 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.76 (t-like, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.31 (dd, 2H), 2.47 (d, 2H), 2.01 (qm, 2H).

Example 26

10-Ethoxy-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



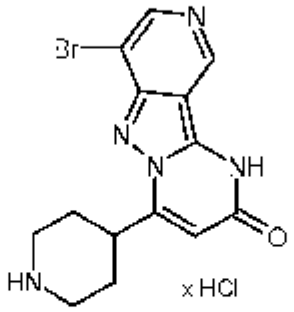
Tert-butyl 4-(10-ethoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (135 mg, 0.327 mmol) was dissolved in methanol (2.5 mL). 4N HCl in dioxane (2.5 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (120 mg, 95% purity, 0.33 mmol, 100% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.40 min, MS (ESIPos): m/z = 313 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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 (t-like, 1H), 3.30 (dd, 2H), 2.44 (d, 2H), 1.96 (qm, 2H), 1.47 (t, 3H).

Example 27

7-Bromo-4-(piperidin-4-yl)pyrido[4',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



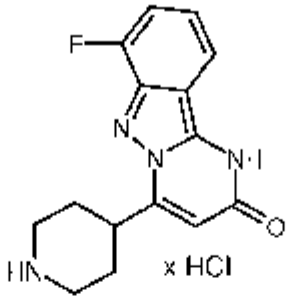
Tert-butyl 4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrido[4',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (105 mg, 0.235 mmol) was dissolved in methanol (2 mL). 4N HCl in dioxane (2 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL), filtered, the residue was washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to yield the title compound (90 mg, 91% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.18 min, MS (ESIPos): m/z = 350 [M−H xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (t-like, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.20 (dd, 2H), 2.34 (d, 2H), 2.01 (dq, 2H).

Example 28

7-Fluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



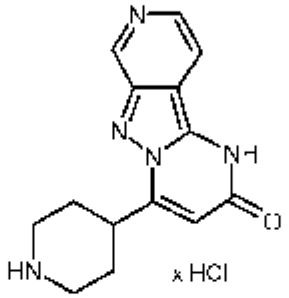
Tert-butyl 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (82.6 mg, 0.214 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min at 40°C. The resulting solution was evaporated in vacuo and triturated with dioxane (2 mL), filtered, and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (69.4 mg, 0.21 mmol, 100% of theory) as the yellowish hydrochloride salt.

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.30 min, MS (ESIPos): m/z = 287 $[M-H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 29

4-(Piperidin-4-yl)pyrido[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



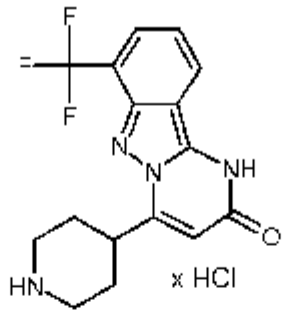
Tert-butyl 4-(2-oxo-1,2-dihydropyrido[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (80.0 mg, 75% purity, 0.152 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min at 40°C. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL), filtered, and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (42.4 mg, 79% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.04 min, MS (ESIPos): m/z = 270 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 9.50 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.93 (t-like, 1H), 3.67 (dd, 2H), 2.52 (d, 2H), 2.07 (qm, 2H).

Example 30

4-(Piperidin-4-yl)-7-(trifluoromethyl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



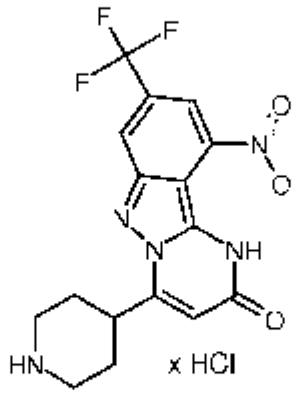
Tert-butyl 4-[2-oxo-7-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (109 mg, 0.249 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (2 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min at 40°C. The resulting solution was evaporated in vacuo and triturated with dioxane (2 mL), filtered, and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (86 mg, 91% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.62 min, MS (ESIPos): m/z = 337 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.92 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.79 (t-like, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.34 (dd, 2H), 2.46 (d, 2H), 1.98 (qm, 2H).

Example 31

10-Nitro-4-(piperidin-4-yl)-8-(trifluoromethyl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



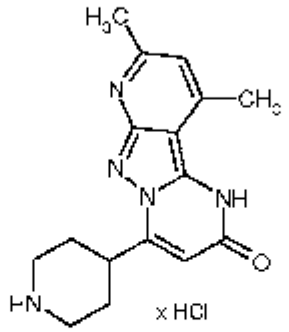
Tert butyl 4-[10-nitro-2-oxo-8-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (80 mg, 0.166 mmol) was dissolved in methanol (1.3 mL). 4N HCl in dioxane (1.3 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with dioxane (2 mL), filtered, and dried for 16 h at 50°C in vacuo. The crude product product was again was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was evaporated in vacuo. Methanol (5 mL) was added and the solution was evaporated in vacuo. Methanol (5 mL) was added and the solution was evaporated in vacuo again to give the title compound (40 mg, 58% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.71 min; MS (ESIPos): m/z = 382 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.94 (t-like, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.36 (dd, 2H), 2.52 (d, 2H), 2.05 (qm, 2H).

Example 32

8,10-Dimethyl-4-(piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4']pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



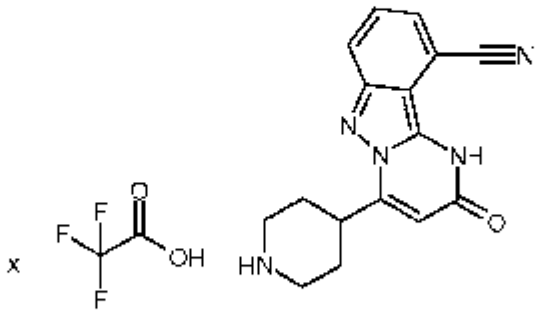
Tert-butyl 4-(8,10-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (79.6 mg, 0.200 mmol) was dissolved in methanol (2 mL). 4N HCl in dioxane (2 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was diluted with methanol (2 mL), filtered, washed with methanol (3 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (65.2 mg, 88% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.39 min; MS (ESIPos): m/z = 298 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 33

2-Oxo-4-(piperidin-4-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazole-10-carbonitrile trifluoroacetate



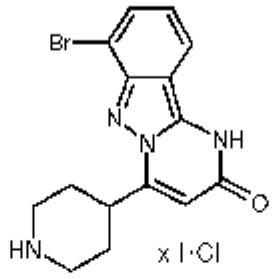
Tert-butyl 4-(10-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (22 mg, 0.05 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added TFA (0.1 mL) and the mixture was stirred for 16 h at RT. The resulting solution was evaporated in vacuo, dissolved in water (15 mL) and lyophilized to give the title compound (20 mg, 86% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.34 min, MS (ESIPos): m/z = 294 [M+H-xTFA]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (t-like, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.36 (d, 2H), 1.94 (qm, 2H).

Example 34

7-Bromo-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



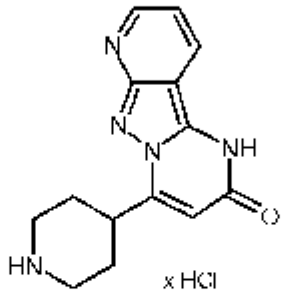
Tert-butyl 4-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (50.8 mg, 0.114 mmol) was dissolved in methanol (1.5 mL). 4N HCl in dioxane (1.5 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min. The resulting suspension was filtered, washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (40.8 mg, 94% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.52 min, MS (ESIPos): m/z = 347 [M-H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.83 (t-like, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.35 (dd, 2H), 2.51 (d, 2H), 2.01 (qm, 2H).

Example 35

4-(Piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



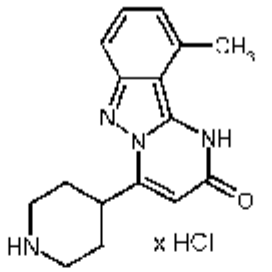
Tert-butyl 4-(2-oxo-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (35.9 mg, 0.087 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min at 40°C. The resulting suspension was filtered, washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (5.7 mg, 18% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 0.97 min, MS (ESIPos): m/z = 270 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 8.95-8.72 (m, 2H), 7.49-7.33 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.85 (t-like, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.32 (dd, 2H), 2.48 (d, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H).

Example 36

10-Methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



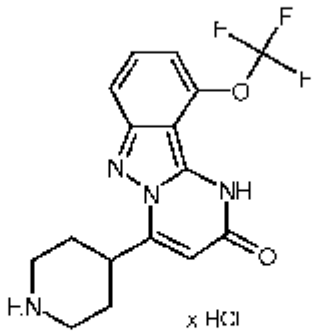
Tert-butyl 4-(10-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (54.1 mg, 0.141 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). 4N HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min at 40°C. The resulting suspension was filtered, washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (39.7 mg, 88% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.35 min, MS (ESIPos): m/z = 283 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.33-7.26 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.60 (t-like, 1H), 3.32 (dd, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 1.97 (qm, 2H).

Example 37

4-(Piperidin-4-yl)-10-(trifluoromethoxy)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



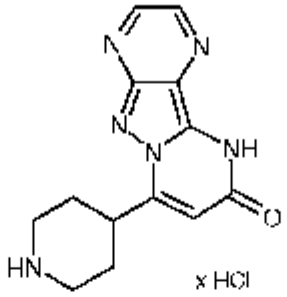
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(trifluoromethoxy)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (52.3 mg, 0.116 mmol) was dissolved in methanol (2 mL). 4N HCl in dioxane (2 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min at 40°C. The resulting suspension was filtered, washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title compound (43.8 mg, 93% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.60 min, MS (ESIPos): m/z = 353 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, D$_2$O): δ = 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).

Example 38

7-(Piperidin-4-yl)pyrazino[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-9(10*H*)-one hydrochloride



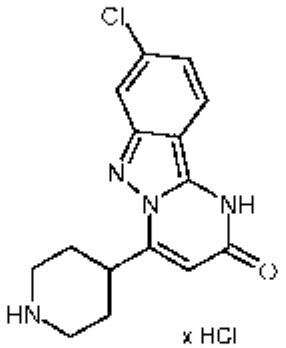
Tert-butyl 4-(9-oxo-9,10-dihydropyrazino[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)piperidine-1-carboxylate (78.2 mg, 0.211 mmol) was dissolved in methanol (2 mL). 4N HCl in dioxane (2 mL) was added and the mixture was irradiated with ultrasound for 15 min at 40°C. The resulting suspension was filtered, washed with dioxane (2 mL) and dried for 16 h at 50°C in vacuo to give the title (43.8 mg, 93% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 0.87 min, MS (ESIPos): m/z = 271 [M−H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D$_2$O): δ =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).

Example 39

8-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride

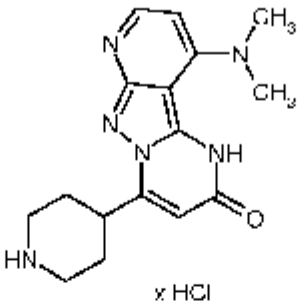


Tert-butyl 4-(8-chloro-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate, 2.1 mg, 0.005 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (1 mL), stirred for 1 min and evaporated in vacuo. Methanol (5 mL) was added and the solution was evaporated again. The residue was dissolved in methanol (0.5 mL) and water (2 mL) and then lyophilized to give the title compound (2.0 mg, 0.005 mmol, 100% of theory).

^{1}H-NMR (400 MHz, D$_2$O): 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 exchangable protons not visible.

Example 40

10-(Dimethylamino)-4-(piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



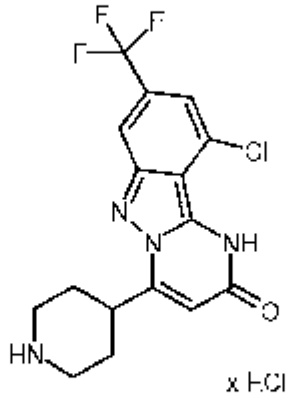
A solution of *tert* Butyl 4-[10-(dimethylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl]piperidine-1-carboxylate (8 mg, 0.02 mmol) in methanol (0.06 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.06 ml) and the reaction mixture was left without stirring for 16 h at RT. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo to yield the title compound (3.8 mg, 49% of theory).

LC-MS (Method 2B): R$_t$ = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 313 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D$_2$O): 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).

Example 41

10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)-8-(trifluoromethyl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



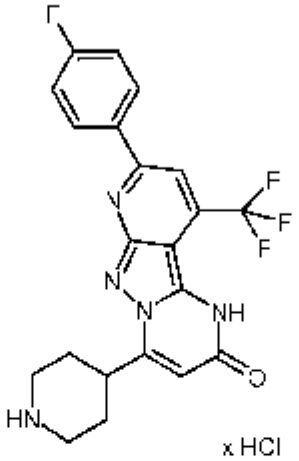
A solution of *tert*-Butyl 4-[10-chloro-2-oxo-8-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (83 mg, 0.18 mmol) in methanol (0.51 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.51 ml) and the reaction mixture was left without stirring for 16 h at RT. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo to yield the title compound (40 mg, 54% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.67 min, MS (ESIPos): m/z = 371 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (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).

Example 42

8-(4-Fluorophenyl)-4-(piperidin-4-yl)-10-(trifluoromethyl)pyrido[2',3':3,4']pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



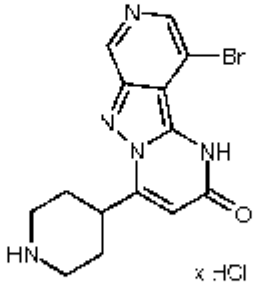
A solution of *tert*-Butyl 4-[8-(4-fluorophenyl)-2-oxo-10-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl]piperidine-1-carboxylate (8 mg, 0.09 mmol) in methanol (0.26 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.26 ml) and the reaction mixture was left without stirring for 16 h at RT. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo (21 mg, 49% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.74 min, MS (ESIPos): m/z = 432 $[M-H-xHCl]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 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).

Example 43

10-Bromo-4-(piperidin-4-yl)pyrido[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



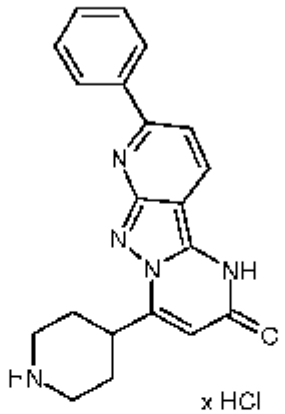
A suspension of *tert*-Butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrido[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (164 mg, 0.37 mmol) in methanol (3.0 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (3.0 ml) and then the reaction mixture was sonicated at RT for 15 min. The resulting precipitate was filtrated, washed with dioxane and dried under vacuo 16 h at 50 °C to yield the title compound (143 mg, 91% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.33 min, MS (ESIPos): m/z = 350 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 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).

Example 44

8-Phenyl-4-(piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



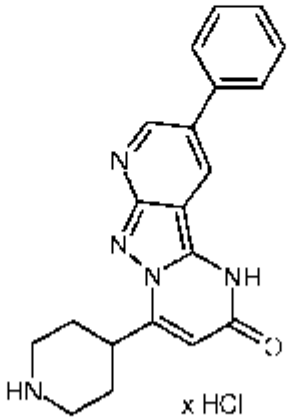
A suspension of *tert* Butyl 4-(2-oxo-8-phenyl-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (91 mg, 0.20 mmol) in methanol (0.59 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.59 ml) and then the reaction mixture was left without stirring for 16 h at RT. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo to yield the title compound (68 mg, 90% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.55 min, MS (ESIPos): m/z = 346 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 45

9-Phenyl-4-(piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



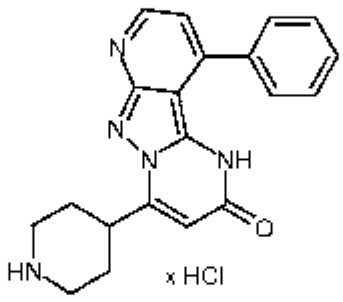
A suspension of *tert* Butyl 4-(2-oxo-9-phenyl-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (57 mg, 0.13 mmol) in methanol (0.37 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.37 ml) and then the reaction mixture was left without stirring for 16 h at RT. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo to yield the title compound (45 mg, 93% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.54 min, MS (ESIPos): m/z = 346 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 46

10-Phenyl-4-(piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



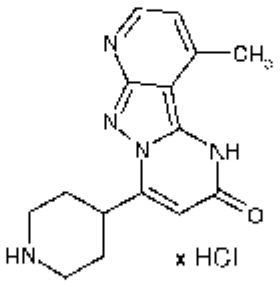
A suspension of *tert*-Butyl 4-(2-oxo-10-phenyl-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (39 mg, 0.09 mmol) in methanol (0.25 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.25 ml) and then the reaction mixture was left without stirring at RT for 16 h. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo to yield the title compound (32 mg, 97% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.5 min, MS (ESIPos): m/z = 346 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 47

10-methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1H)-one hydrochloride



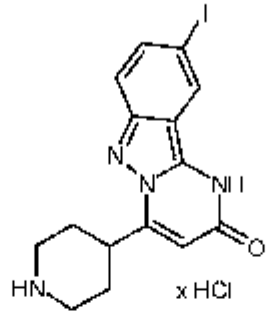
A suspension of *tert*-butyl 4-(10-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (40 mg, 0.11 mmol) in methanol (0.30 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.30 ml) and then the reaction mixture was left without stirring for 16 h at RT. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo to yield the title compound (27 mg , 81% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.14 min, MS (ESIPos): m/z = 284 [M−H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 48

9-Iodo-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



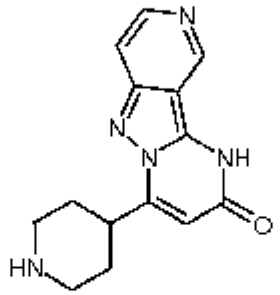
A suspension of *tert*-Butyl 4-(9-iodo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (83 mg, 0.17 mmol) in methanol (0.48 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.48 ml) and then the reaction mixture was left without stirring for 16 h at RT. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo to yield the title compound; 77 mg (100% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.59 min, MS (ESIPos): m/z = 395 [M−H-xHCl]

^{1}H-NMR (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).

Example 49

4-(Piperidin-4-yl)pyrido[4',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one



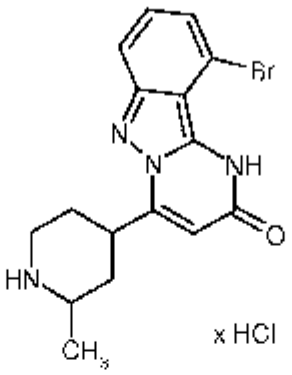
A suspension of compound *tert*-Butyl 4-(2-oxo-1,2-dihydropyrido[4',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (100 mg, 0.27 mmol) in methanol (0.78 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.78 ml) and then the reaction mixture was left without stirring for 16 h at RT. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo. The solid was diluted in small amount of water and treated with ammonia. The resulting precipitate was filtrated and dried under vacuo to yield the title compound (24 mg, 33% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.03 min. MS (ESIPos): m/z = 270 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (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).

Example 50

(–)-*trans*-10-Bromo-4-(2-methylpiperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



A suspension of *tert*-butyl-4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (Example 74A, enantiomerically pure trans-isomer) (1.07 g, 2.32 mmol) in methanol (11.0 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (11.0 ml). The reaction mixture was sonicated at RT for 30 minutes. The mixture was evaporated and the crude product was stirred in a mixture of dioxane/methanol 1/1. The solid was filtered, washed with dioxane and dried overnight under vacuo at 70 °C. After that the solid was dissolved in water and lyophilized overnight to yield the title compound (373 mg, 40% of theory).

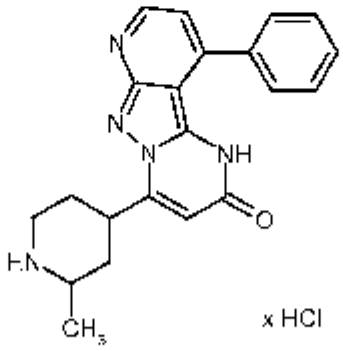
LC-MS (Method 1B): R_t = 0.58 min, MS (ESIPos): m/z = 363 [M–H-xHCl]

$[\alpha]_D^{20}$ = –13.16 (c, 0.380, methanol) WL=436 nm

^{1}H-NMR (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)

Example 51

( )-*trans*-4-(2-Methylpiperidin-4-yl)-10-phenylpyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1*H*)-one hydrochloride



A suspension of *tert*-Butyl 2-methyl-4-(2-oxo-10-phenyl-1,2-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)piperidine-1-carboxylate (Example 76A, enantiomerically pure trans-Isomer) (73 mg, 0.16 mmol) in methanol (0.46 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.46 ml). The reaction mixture was left without stirring at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with dioxane and finally dried under vacuo to yield the title compound (48 mg, 77% of theory).

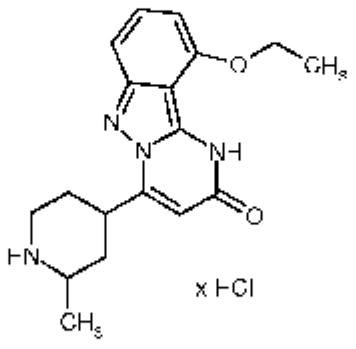
LC-MS (Method 1B): R_t = 0.50 min, MS (ESIPos): m/z = 360 $[M-H-xHCl]^+$

$[\alpha]^{20}$= 26.80 (c. 0.49, methanol) WL=589 nm

^{1}H-NMR (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).

Example 52

( )-*trans*-10-Ethoxy-4-(2-methylpiperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



A suspension of *tert*-butyl 4-(10-ethoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (Example 75A, enantiomerically pure trans-Isomer) (90mg, 0.21 mmol) in methanol (0.61 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.61 ml). The reaction mixture was left

without stirring at RT for 16 h. The mixture was evaporated and the residue was sonicated in dioxane. The salt was filtered, washed with dioxane and dried overnight under vacuo to yield the title compound (66 mg, 85% of theory).

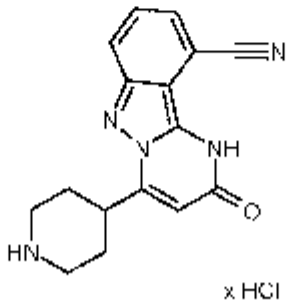
LC-MS (Method 1B): R_t = 0.54 min, MS (ESIPos): m/z = 327 $[M+H-xHCl]^+$

$[\alpha]^{20}$ = –6.420 (c. 0.405 , methanol) WL=578 nm

^{1}H-NMR (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).

Example 53

2-Oxo-4-(piperidin-4-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazole-10-carbonitrile hydrochloride



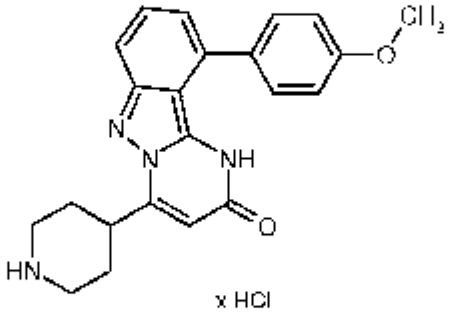
Tert-butyl 4-(10-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (320 mg, 0.81 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4 dioxane, 2.0 mL, 8.1 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (275 mg, 92% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.46 min, MS (ESIPos): m/z = 294 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 54

10-(4-Methoxyphenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



Tert-butyl-4-[10-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (312 mg, 0.66 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.6 mL, 6.6 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane and diethyl ether to afford the title compound (244 mg,

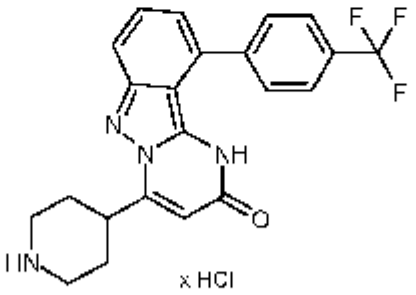
78% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.70 min, MS (ESIPos): m/z = 375 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 55

4-(Piperidin-4-yl)-10-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



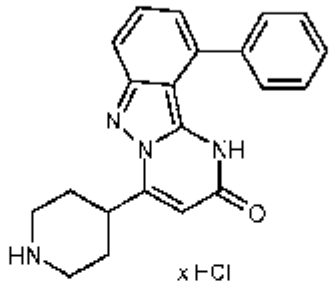
Tert-butyl 4-{2-oxo-10-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate (180 mg, 0.35 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.9 mL, 3.5 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane and diethyl ether to afford the title compound (144 mg, 84% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.80 min, MS (ESIPos): m/z = 413 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 56

10-Phenyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



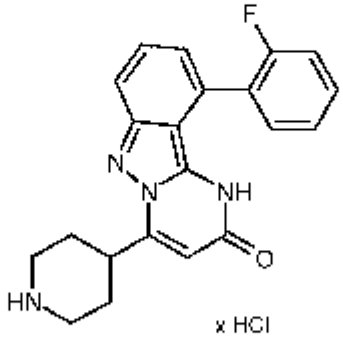
Tert-butyl 4-(2-oxo-10-phenyl-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (470 mg, 1.06 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 2.6 mL, 10.6 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4 dioxane and diethyl ether to afford the title compound (375 mg, 85% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.69 min, MS (ESIPos): m/z = 345 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.07 (br. s., 2H), 7.83-7.59 (m, 3H), 7.58-7.33 (m, 4H), 7.08 (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).

Example 57

10-(2-Fluorophenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



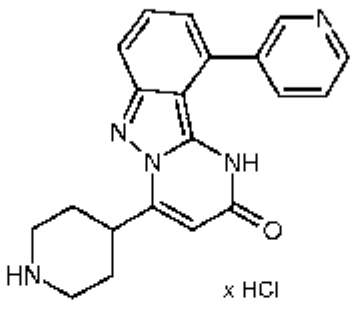
Tert-butyl 4-[10-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (590 mg, 1.28 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 3.2 mL, 12.8 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane and diethyl ether to afford the title compound (501 mg, 90% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.62 min, MS (ESIPos): m/z = 363 [M−H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.07 (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).

Example 58

4-(Piperidin-4-yl)-10-(pyridin-3-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



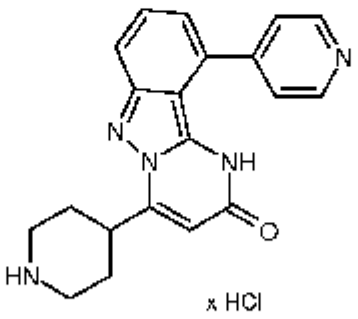
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(pyridin-3-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (450 mg, 1.01 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 2.5 mL, 10.1 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane and diethyl ether to afford the title compound (349 mg, 83% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.36 min, MS (ESIPos): m/z = 346 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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)

Example 59

4-(Piperidin-4-yl)-10-(pyridin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



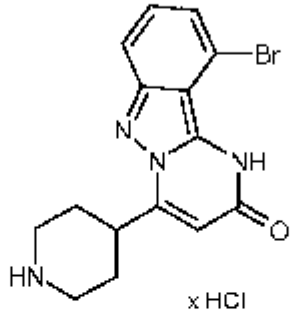
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(pyridin-4-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (33 mg, 0.07 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4 dioxane, 0.3 mL, 0.74 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane. The residue was dissolved in methanol and concentrated in vacuo to afford the title compound (30 mg, 97% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.75 min, MS (ESIPos): m/z = 346 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D$_2$O): δ = 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)

Example 60

10-Bromo-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



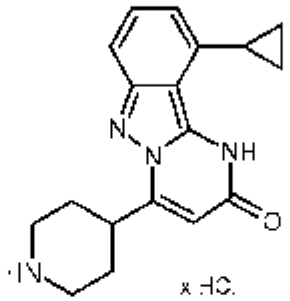
Tert-butyl 4-(10-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (860 mg, 1.92 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (20 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 4.8 mL, 19.2 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (805 mg, 100% of theory).

LC-MS (Method 3B): R_t = 1.40 min, MS (ESIPos): m/z = 349 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 61

10-Cyclopropyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



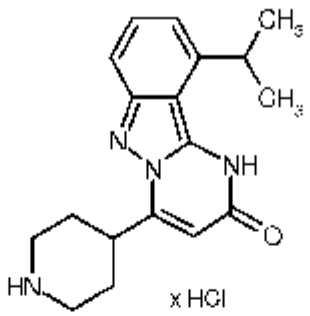
Tert-butyl 4-(10-cyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (25 mg, 0.06 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.15 mL, 0.61 mmol). The mixture was stirred at RT for 72 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (22 mg, 94% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.57 min, MS (ESIPos): m/z = 309 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D$_2$O): δ = 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).

Example 62

10-Isopropyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



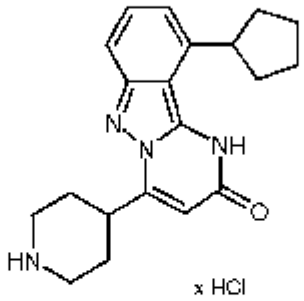
Tert-butyl 4-(10-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (33 mg, 0.08 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.2 mL, 0.80 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (30 mg, 97% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.63 min, MS (ESIPos): m/z = 311 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 63

10-Cyclopentyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



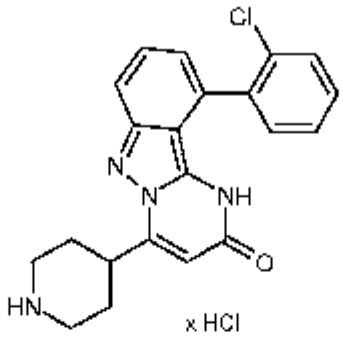
Tert-butyl 4-(10-cyclopentyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (23 mg, 0.05 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.1 mL, 0.53 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4 dioxane to afford the title compound (21 mg, 97% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.68 min, MS (ESIPos): m/z = 337 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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, 7H), 2.05-1.59 (m, 7H)

Example 64

10-(2-Chlorophenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



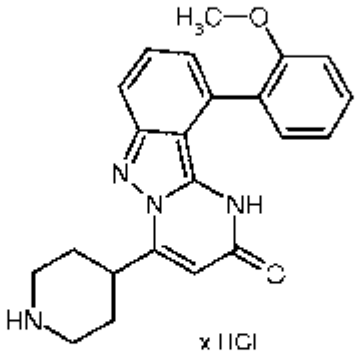
Tert-butyl 4-[10-(2-chlorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (300 mg, 0.63 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (12 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.6 mL, 6.26 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (220 mg, 78% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.70 min, MS (ESIPos): m/z = 379 $[M-H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 65

10-(2-Methoxyphenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



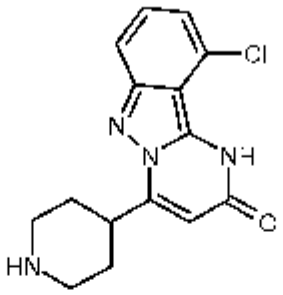
Tert-butyl 4-[10-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.42 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (8 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.1 mL, 4.21 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (22 mg, 12% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.66 min, MS (ESIPos): m/z = 375 $[M-H-x HCl]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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)

Example 66

10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one



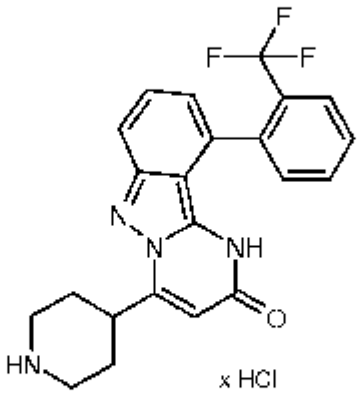
10-chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride (4.00 g, 11.8 mmol) was dissolved in hydrochloric acid (1.0 M in water) and treated with sodium hydroxide solution (1.0 M in water). The precipitate was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuo to afford the title compound (3.05 g, 85% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.47 min, MS (ESIPos): m/z = 303 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DCOOD): δ = 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).

Example 67

4-(Piperidin-4-yl)-10-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



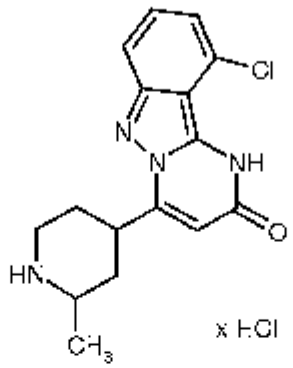
Tert butyl 4-{2-oxo-10-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.39 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (8 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.0 mL, 3.90 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (102 mg, 54% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.73 min, MS (ESIPos): m/z = 413 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 68

(±)-*trans*-10-Chloro-4-(2-methylpiperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



A suspension of *tert*-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (Example 49A, enantiomerically pure trans-Isomer) (270 mg, 0.65 mmol) in methanol (1.8 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (1.8 ml). The reaction mixture was left at RT without stirring for 16 h. The mixture was evaporated and the crude product was stirred in dioxane. The solid was filtered, washed with dioxane and dried overnight under vacuo at 60 °C. After that the solid was dissolved in water and methanol and lyophilized overnight to yield the title compound (117 mg, 77% of theory).

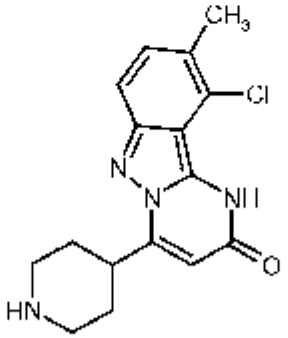
LC-MS (Method 1B): RT = 0.53 min, MS (ESIPos): m/z = 317 $[M+H-xHCl]^+$

$[\alpha]^{20}$= –3.04 (c. 0.46, methanol) WL=589 nm

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Example 69

10-Chloro-9-methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



x HCl

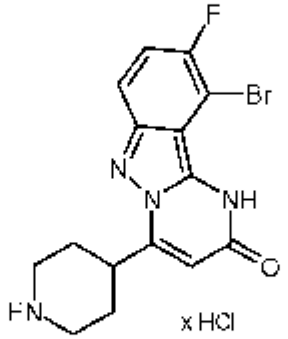
Tert butyl 4-(10-chloro-9-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (220 mg, 0.53 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.3 mL, 5.3 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (182 mg, 89% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.52 min, MS (ESIPos): m/z = 317 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Example 70

10-Bromo-9-fluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



x HCl

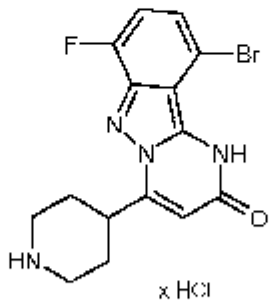
Tert-butyl 4-(10-bromo-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (376 mg, 0.81 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (3 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 2.0 mL, 8.1 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (350 mg, 99% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.51 min, MS (ESIPos): m/z = 365 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 71

10-Bromo-7-fluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



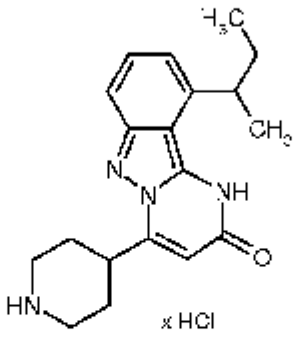
Tert butyl 4-(10-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (424 mg, 0.91 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (3 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 2.3 mL, 9.1 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4-dioxane to afford the title compound (330 mg, 83% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.52 min, MS (ESIPos): m/z = 365 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 72

10-*sec*-Butyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



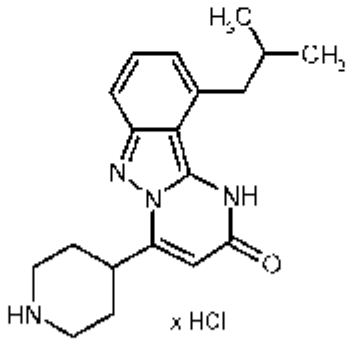
Tert-butyl 4-(10-*sec*-butyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (27 mg, 0.06 mmol) was dissolved in 1,4 dioxane (1 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.2 mL, 0.64 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4-dioxane to afford the title compound (26 mg, 100% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.70 min, MS (ESIPos): m/z = 325 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 73

10-Isobutyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



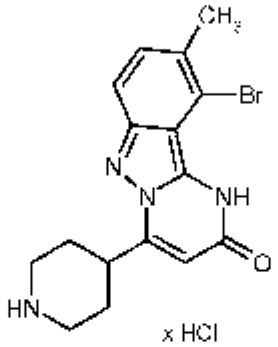
Tert-butyl 4-(10-isobutyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (92 mg, 0.22 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.6 mL, 2.2 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4-dioxane to afford the title compound (85 mg, 99% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.73 min, MS (ESIPos): m/z = 325 [M–H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 74

10-Bromo-9-methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



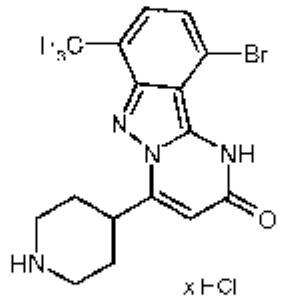
Tert-butyl 4-(10-bromo-9-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (220 mg, 0.48 mmol) was treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 20.0 mL, 80 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4-dioxane to afford the title compound (184 mg, 97% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.56 min, MS (ESIPos): m/z = 361 [M–H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 75

10-Bromo-7-methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



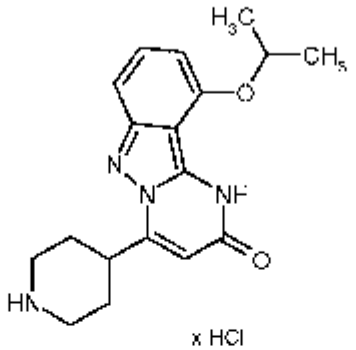
Tert-butyl 4-(10-bromo-7-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (220 mg, 0.48 mmol) was treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 20.0 mL, 80 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4 dioxane to afford the title compound (145 mg, 76% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.62 min, MS (ESIPos): m/z = 361 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 76

10-Isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



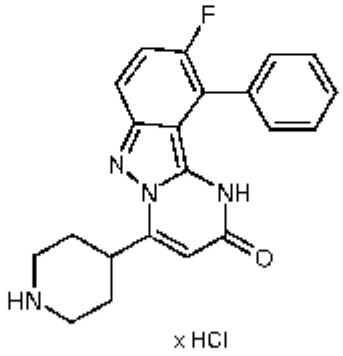
Tert-butyl 4-(10-isopropoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (134 mg, 0.31 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 3.6 mL, 14.4 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4-dioxane to afford the title compound (125 mg, 99% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 1.55 min, MS (ESIPos): m/z = 327 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 77

9-Fluoro-10-phenyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



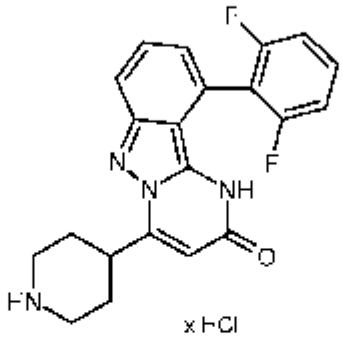
Tert-butyl 4-(9-fluoro-2-oxo-10-phenyl-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (67 mg, 0.15 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4 dioxane, 1.6 mL, 6.7 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4-dioxane to afford the title compound (62 mg, 98% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.70 min, MS (ESIPos): m/z = 363 [M−H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 78

10-(2,6-Difluorophenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



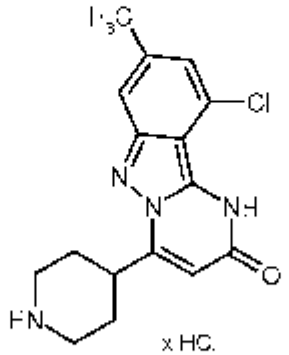
Tert-butyl 4-[10-(2,6-difluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (105 mg, 0.22 mmol) was treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 20.0 mL, 80.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4-dioxane to afford the title compound (66 mg, 73% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.67 min, MS (ESIPos): m/z = 381 [M−H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 79

10-Chloro-8-methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



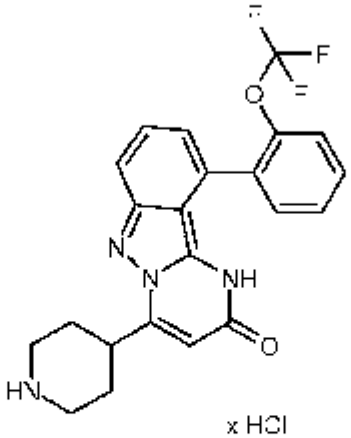
Tert-butyl 4-(10-chloro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (320 mg, 0.77 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (10 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 8.8 mL, 35.3 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. The resulting solid was filtered and washed with methanol and 1,4-dioxane to afford the title compound (290 mg, 97% of theory).

LC-MS (Method 2B): R_t = 1.50 min, MS (ESIPos): m/z = 317 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 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).

Example 80

4-(Piperidin-4-yl)-10-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-on hydrochloride



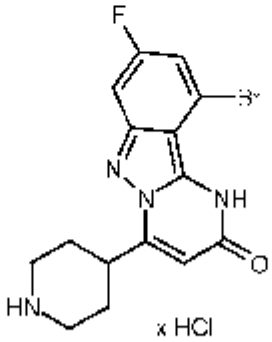
Tert-butyl 4-{2-oxo-10-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate (107 mg, 0.20 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 5.0 mL, 20.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (70 mg, 74% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.73 min, MS (ESIPos): m/z = 429 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 81

10-Bromo-8-fluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



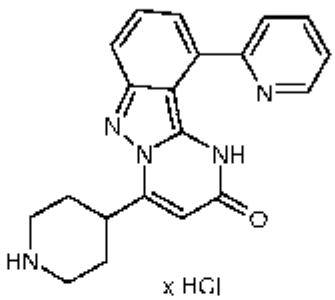
Tert-butyl 4-(10-bromo-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (23 mg, 0.05 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.6 mL, 2.3 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (21 mg, 97% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.57 min, MS (ESIPos): m/z = 365 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 82

4-(Piperidin-4-yl)-10-(pyridin-2-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



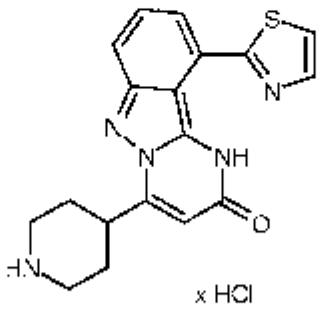
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (339 mg, 0.76 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 3.8 mL, 15.2 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (306 mg, 96% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.59 min, MS (ESIPos): m/z = 346 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 83

4-(Piperidin-4-yl)-10-(1,3-thiazol-2-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



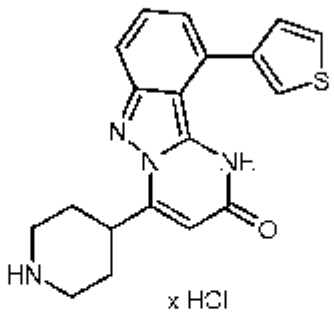
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (279 mg, 0.62 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 3.8 mL, 15.2 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (259 mg, 99% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.61 min, MS (ESIPos): m/z = 352 [M−H+xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 84

4-(Piperidin-4-yl)-10-(3-thienyl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



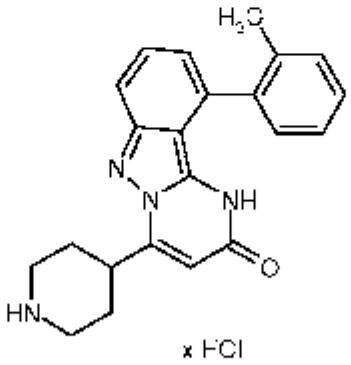
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(3-thienyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (98 mg, 0.22 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (8 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.1 mL, 4.4 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (34 mg, 40% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.61 min, MS (ESIPos): m/z = 351 [M−H+xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 85

10-(2-Methylphenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



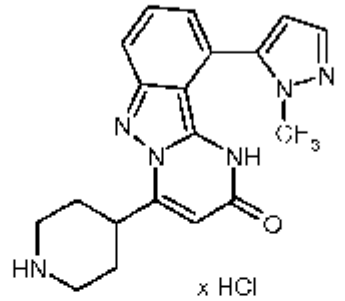
Tert-butyl 4-[10-(2-methylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (150 mg, 0.33 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (13 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.6 mL, 6.5 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (123 mg, 95% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.67 min, MS (ESIPos): m/z = 359 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 86

10-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



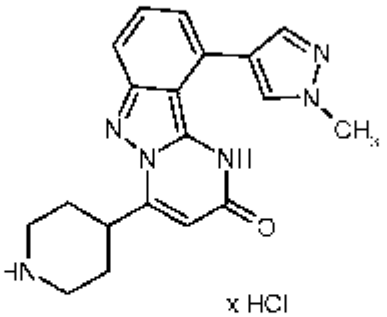
Tert-butyl 4-[10-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (140 mg, 0.31 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (6 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 3.6 mL, 14.4 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (110 mg, 92% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.52 min, MS (ESIPos): m/z = 349 [M−H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 87

10-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



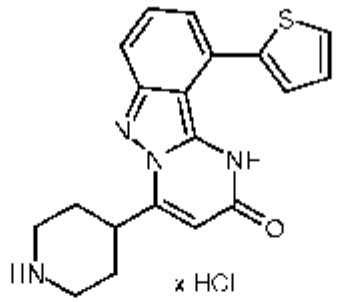
Tert-butyl 4-[10-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (121 mg, 0.27 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (6 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 3.1 mL, 12.4 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (128 mg, 99% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.53 min, MS (ESIPos): m/z = 349 [M−H xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, D$_2$O): δ = 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).

Example 88

4-(Piperidin-4-yl)-10-(2-thienyl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



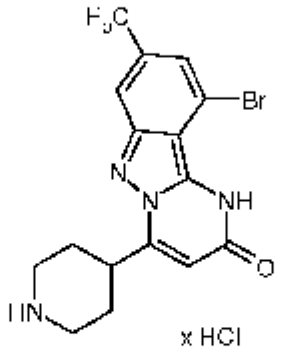
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(2-thienyl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (101 mg, 0.22 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 2.6 mL, 10.3 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (85 mg, 98% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.66 min, MS (ESIPos): m/z = 351 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D$_2$O): δ = 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).

Example 89

10-Bromo-8-methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



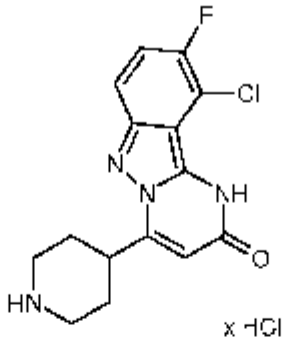
Tert-butyl 4-(10-bromo-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (404 mg, 0.88 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (18 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 10.0 mL, 40.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (360 mg, 95% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.60 min, MS (ESIPos): m/z = 361 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D$_2$O): δ = 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).

Example 90

10-Chloro-9-fluoro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



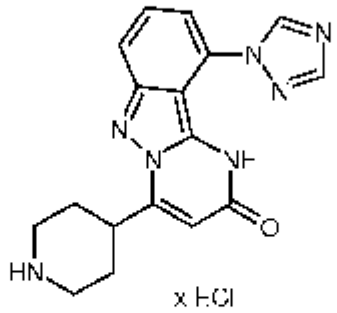
Tert-butyl 4-(10-chloro-9-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (428 mg, 1.02 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (20 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 11.7 mL, 46.7 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (378 mg, 91% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.55 min, MS (ESIPos): m/z = 321 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, D$_2$O): δ = 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).

Example 91

4-(Piperidin-4-yl)-10-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



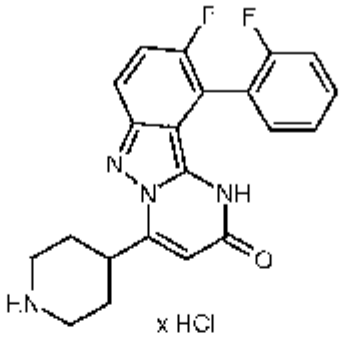
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (96 mg, 0.22 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2.2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.55 mL, 2.2 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane to afford the title compound (72 mg, 87% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.43 min, MS (ESIPos): m/z = 336 [M−H−xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 92

9-Fluoro-10-(2-fluorophenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



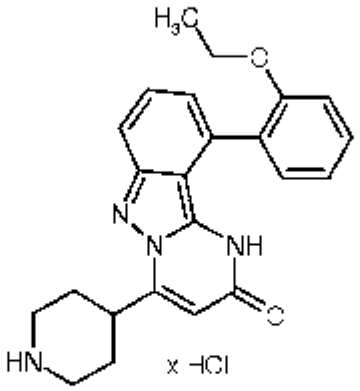
Tert butyl 4-[9-fluoro-10-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (42 mg, 0.09 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.0 mL, 4.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (36 mg, 86% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.70 min, MS (ESIPos): m/z = 381 [M−H−xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 93

10-(2-Ethoxyphenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



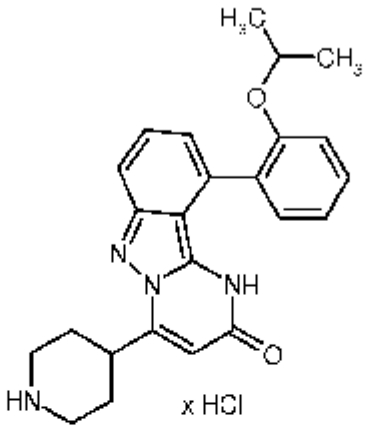
Tert-butyl 4-[10-(2-ethoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (150 mg, 0.31 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (6 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 3.5 mL, 14.1 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (173 mg).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.68 min, MS (ESIPos): m/z = 389 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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)

Example 94

10-(2-Isopropoxyphenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



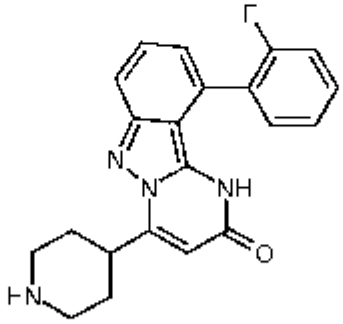
Tert-butyl 4-[10-(2-isopropoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (130 mg, 0.26 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 3.0 mL, 12.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (153 mg).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.72 min, MS (ESIPos): m/z = 403 $[M+H-xHCl]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 95

10-(2-Fluorophenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one

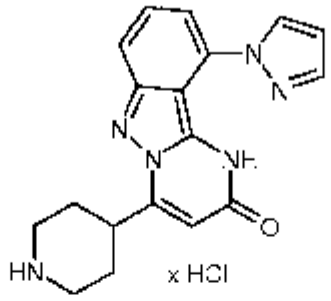


10-(2-fluorophenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride (100 mg, 0.23 mmol) was dissolved in hydrochloric acid (1.0 M in water) and treated with sodium hydroxide solution (1.0 M in water). The precipitate was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuo to afford the title compound (35 mg, 42% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.68 min, MS (ESIPos): m/z = 363 $[M+H]^+$

Example 96

4-(Piperidin-4-yl)-10-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride

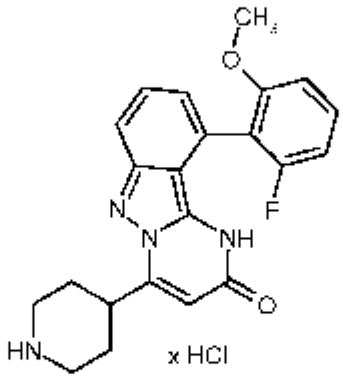


Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(1*H*-pyrazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (380 mg, 0.87 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (14 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 5.0 mL, 20.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 8 h. Concentration in vacuo and trituration with acetonitrile afforded the title compound (338 mg).

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): 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).

Example 97

10-(2-Fluoro-6-methoxyphenyl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



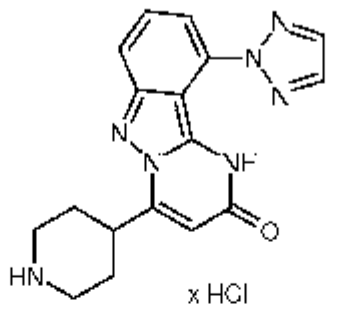
Tert butyl 4-[10-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (21 mg, 0.043 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (0.6 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.2 mL, 0.8 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (18 mg, 96% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.66 min, MS (ESIPos): m/z = 393 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (500 MHz, D$_2$O): 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).

Example 98

4-(Piperidin-4-yl)-10-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



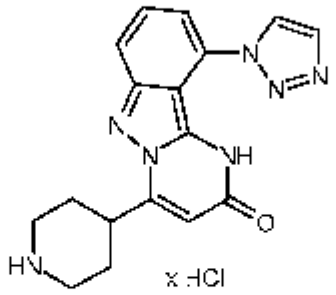
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (750 mg, 1.71 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (25 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 8.0 mL, 32.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. Concentration in vacuo afforded the title compound (730 mg, 96% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.58 min, MS (ESIPos): m/z = 336 [M−H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 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).

Example 99

4-(Piperidin-4-yl)-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



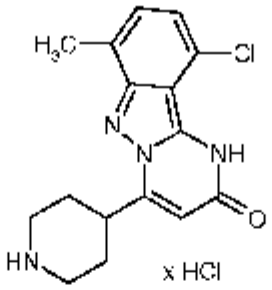
Tert-butyl 4-[2-oxo-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (237 mg, 0.54 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (8 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.4 mL, 5.6 mmol). The mixture was stirred at 60 °C for 6 h. The precipitate was collected by filtration and dried to afford the title compound (210 mg, 88% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.44 min, MS (ESIPos): m/z = 336 [M–H-xHCl]$^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ = 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).

Example 100

10-Chloro-7-methyl-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



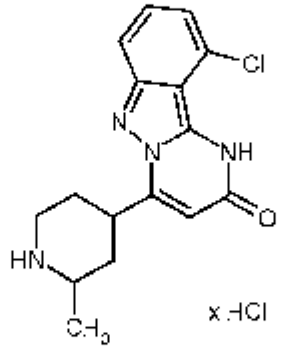
Tert-butyl 4-(10-chloro-7-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)piperidine-1-carboxylate (230 mg, 0.55 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.4 mL, 5.6 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h. The precipitate was collected by filtration, washed with dioxane, and dried to afford the title compound (194 mg, 90% of theory).

LC-MS (Method 1B): R_t = 0.58 min, MS (ESIPos): m/z = 317 [M–H-xHCl]$^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 101

(+)-*Cis*-10-Chloro-4-(2-methylpiperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride [enantiomerically pure cis-Isomer]



A suspension of *(+)-cis-Tert*-butyl 4-(10-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate [enantiomerically pure cis-Isomer] (40 mg, 0.09 mmol) in methanol (0.053 ml) was treated with HCl 4N in dioxane (0.35 ml). The reaction mixture was stirred 1h at rt. The mixture was evaporated and the crude was stirred in dichloromethane, evaporated and dried under vacuo to yield the title compound (22 mg, 66% of theory).

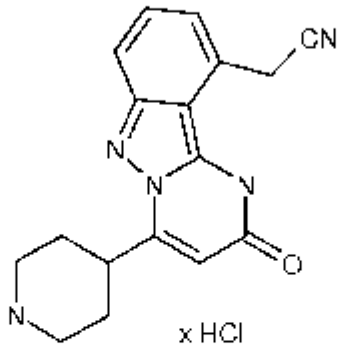
LC-MS (Method 5B): RT = 0.54 min, MS (ESIPos): m/z = 317 [M+H-xHCl]$^+$

$[\alpha]_D^{20}$ = +0.37 (c. 0.27, methanol) WL=589 nm

^{1}H-NMR (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).

Example 102

[2-oxo-4-(piperidin-4-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-10-yl]acetonitrile hydrocloride



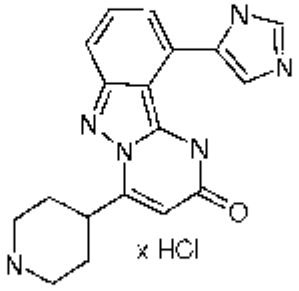
Tert-butyl 4-[10-(cyanomethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (12 mg, 0.03 mmol) was dissolved in methanol (0.08 ml) and then 4N HCl in dioxane (0.07 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting suspension was filtered and the solid was washed with methanol and dried for 16 h in vacuo to give the title compound (5 mg, 53% of theory).

LC-MS (Method 3B): R_t = 1.30 min. MS (ESIPos): m/z = 307 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): 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)

Example 103

10-(1*H*-imidazol-5-yl)-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



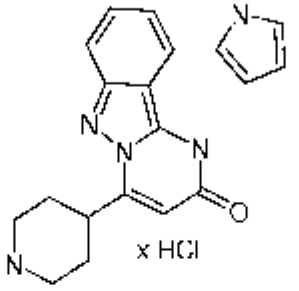
tert-butyl 4-{2-oxo-10-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate (55 mg, 0.11 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1.5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 0.53 mL, 2.12 mmol). The solvent was removed and the residue treated with acetonitrile. The resulting solid was filtered and washed with acetonitrile to afford the title compound (36.5 mg, 82% of theory).

LC-MS (Method 6B): R_t = 0.90 min, MS (ESIPos): m/z = 335 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = ppm 15.89 (br. s, 1H), 9.09 - 9.39 (m, 3H), 8.65 (s, 1H), 7.70 - 7.83 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.84 - 4.06 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.00 - 3.28 (m, 2H), 2.30 - 2.41 (m, 2H), 1.99 - 2.15 (m, 2H).

Example 104

4-(piperidin-4-yl)-10-(1*H*-pyrrol-2-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



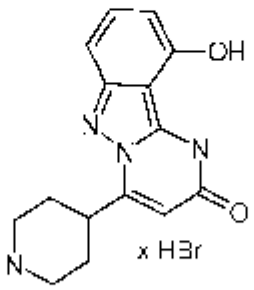
tert-butyl 4-[10-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (140 mg, 0.26 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2.5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.3 mL, 5.2 mmol). The solvent was removed and the residue treated with acetonitrile. The resulting solid was filtered and washed with acetonitrile to afford the title compound (79.4 mg, 74% of theory).

LC-MS (Method 5B): R_t = 1.48 min, MS (ESIPos): m/z = 334 [M+H-xHCl]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 105

10-hydroxy-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrobromide



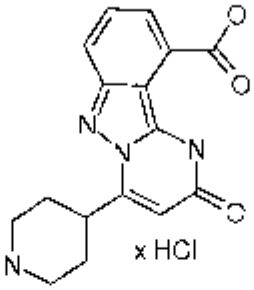
10-Methoxy-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride (Example 8) (25 mg, 0.08 mmol) was dissolved in acetic acid (2 mL) and treated with hydrobromic acid (58% in water, 0.5 mL, 9.2 mmol). The mixture was heated to 125°C for 16h, then the solvents were removed and the resulting solid was dried in high vacuum to afford the title compound (32.5 mg, quant.).

LC-MS (Method 7B): R_t = 1.14 min, MS (ESIPos): m/z = 285.1 [M+H-xHBr]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O-d_6): δ = 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).

Example 106

2-oxo-4-(piperidin-4-yl)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazole-10-carboxylic acid hydrochloride



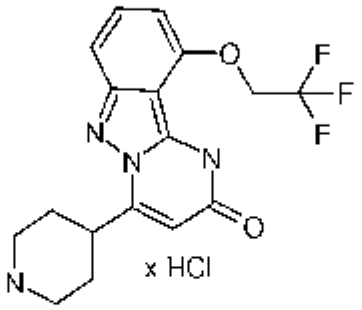
4- 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazole-10-carboxylic acid (185 mg, 0.45 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 2.2 mL, 9.0 mmol) for 18h at rt. The resulting solid was filtered and washed with acetonitrile to afford the title compound (99.5 mg, 64% of theory).

LC-MS (Method 5B): R_t = 0.33 min, MS (ESIPos): m/z = 313.2 [M+H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 107

4-(piperidin-4-yl)-10-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



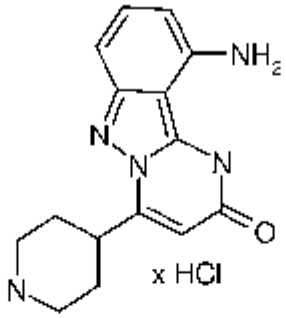
tert-butyl 4-[2-oxo-10-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl]piperidine-1-carboxylate (188 mg, 0.40 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2.5 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.3 mL, 5.2 mmol). The resulting solid was filtered and washed with acetonitrile to afford the title compound (150 mg, 92% of theory).

LC-MS (Method 8B): R_t = 0.71 min, MS (ESIPos): m/z = 367 [M–H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Example 108

10-amino-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one hydrochloride



tert-butyl 4-{10-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,2-b]indazol-4-yl}piperidine-1-carboxylate (80 mg, 0.17 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and treated with hydrochloric acid (4 M solution in 1,4-dioxane, 1.3 mL, 5.2 mmol) for 3 d. The resulting solid was filtered and washed with 1,4-dioxane and acetonitrile to afford the title compound (46 mg, 78% of theory).

LC-MS (Method 7B): R_t = 1.13 min, MS (ESIPos): m/z = 384 [M–H-xHCl]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

X-ray diffractometry:

Synthesis of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) maleate

Approximately 100 mg of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) were solved in hexafluoroisopropanol without any heating. This solution was added to a solution of an equimolar amount of maleic acid solved in water. This solution was evaporated at room temperatur and atmospheric pressure. The resulting solid was analyzed by x ray powder diffraction and corresponds to 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) in form of its maleate.

Synthesis of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) acetate

Approximately 100 mg of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) were solved in hexafluoroisopropanol without any heating. This solution was added to a solution of an equimolar amount of acetic acid solved in water. This solution was evaporated at room temperatur and atmospheric pressure. The resulting solid was analyzed by x ray powder diffraction and corresponds to 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) in form of its acetate.

Synthesis of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) sulfate

Approximately 100 mg of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) were solved in hexafluoroisopropanol without any heating. This solution was added to a solution of an equimolar amount of sulfuric acid solved in water. This solution was evaporated at room temperatur and atmospheric pressure. The resulting solid was analyzed by x ray powder diffraction and corresponds to 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66) in form of its sulfate.

Measurement Conditions of X-ray diffractometry:

Transmission diffractometer PANalytical X'Pert PRO with PIXcel counter (multichannel);

Source of raw data	XRPD measurement
Scan-Axis	Gonio
Starting position [°2Th.]	2,0066
End position [°2Th.]	37,9906
Material of anode	Cu
Wavelength K-Alpha1 [Å]	1,54060
Wavelength K-Alpha2 [Å]	1,54443
K-A2 / K-A1 ratio	0,50000
Generator	40 mA, 40 kV
Primary monochromator	focussing X-ray mirror
Sample rotation	yes

Table 1: X-ray diffractogram of the maleate, acetate, and sulfate of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1*H*)-one (example 66)

Peak List [°2 Theta]		
Maleate	Acetate	Sulfate
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

B. Assessment of the pharmacological activity

The following abbreviations are used:

Brij	polyoxyethylene lauryl ether
$CaCl_2$	calciumchloride
CFT	clot formation time
CM5	carboxymethylated dextran biosensor chips
CT	clotting time
DMSO	dimethylsulfoxide
EDC	N-ethyl N' (3 dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride
FVIII	factor eight
HEPES	hydroxyethyl-piperazineethanesulfonic acid
HCl	hydrochloric acid
IC50	half-maximal inhibitory concentration
K_D	dissociation constant
MCF	maximum clot firmness
ML	maximum lysis
NaCl	sodium chloride
NHS	N-hydroxysuccinimide
OD	optical density
PBS	phosphate buffered saline
P-20	hybond P20
Rmax	response at saturation
RU	response units
SPR	surface plasmon resonance
TF	tissue factor
tPA	tissue plasminogen activator
v/v	volume/volume

The pharmacological effect of the compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be shown in the following assays:

B-1. Biacore Assay

Assay description Surface Plasmon Resonance Plasminogen Inh.

Definitions

The term "surface plasmon resonance", as used herein, refers to an optical phenomenon that allows for the analysis of the reversible associations of biological molecules in real time within a biosensor matrix, for example using the Biacore® system (GE Healthcare Biosciences, Uppsala, Sweden). Biacore® uses the optical properties of surface plasmon resonance (SPR) to detect alterations in the refractive index of a buffer, which changes as molecules in solution interact with the target immobilized on the surface. In brief, proteins are covalently bound to the dextran matrix at a known concentration and a ligand for the protein is injected through the dextran matrix. Near infrared light, directed onto the opposite side of the sensor chip surface is reflected and also induces an evanescent wave in the gold film, which in turn, causes an intensity dip in the reflected light at a particular angle known as the resonance angle. If the refractive index of the sensor chip surface is altered (e.g. by compound binding to the protein bound to the surface) a shift occurs in the resonance angle. This angle shift can be measured. These changes are displayed with respect to time along the y-axis of a sensorgram, which depicts the association and dissociation of any biological reaction. For further descriptions see Jönsson U et al 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; Myszka DG, Anal Biochem., 2004; 329, 316-323

The term "K_D", as used herein, is intended to refer to the dissociation constant of a particular compound / target protein complex.

Biological activity

The biological activity (e.g. as inhibitors of plasminogen) of the compounds of the invention can be measured using the assays set forth in the examples below, for example the surface plasmon resonance (SPR) experiments described in Example 1. The level of activity exhibited by a given compound in the SPR assay can be defined in terms of the K_D value.

Example 1

The ability of the compounds of the invention to bind human plasminogen protein may be determined using surface plasmon resonance (SPR). K_D values may be measured using a Biacore® T200 or Biacore® 4000 instrument (GE Healthcare, Uppsala, Sweden).

Cloning, expression, and purification of recombinant human plasminogen kringle 1 domain protein is performed according to a protocol based on published methods (Menhart et al. Biochemistry, 1991, 30, 1948-1957) with modifications as follows: Briefly, an E. coli expression construct coding for the amino

acid sequence MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAHHHHHHHHHHMDYDIPTTENLYFQG followed by the human plasminogen kringle 1 domain protein sequence amino acids 101 to 181 (numbering based on Uniprot acc no P00747) and a stop codon is synthesized (GeneArt, Regensburg, Germany) and cloned into a modified pET22b vector (Novagen, Darmstadt, Germany), allowing for periplasmatic expression in E. coli and immobilized metal ion affinity chromatography employing a deca-histidine tag. E. coli BL21DE3 cells (Novagen) are transformed, grown and harvested and their periplasmatic fraction released using a buffer comprising 50mM Tris pH 8 and 500mM sucrose (modified from Menhart et al, Biochemistry, 1991, 30, 1948-1957). The periplasmatic fraction is then sequentially filtered using 8µm, 3µm and 1.2µm cellulose nitrate filters (Sartorius Stedim, Göttingen, Germany) and the filtrate subjected to Ni-Sepharose HP chromatography (GE Healthcare) according to the manufacturer's instructions. The resulting eluate is then subjected to a Desalting Hi Prep 26/10 column (GE Healthcare) equilibrated in buffer (100mM sodium phosphate pH 8, 300mM NaCl) followed by a lysine sepharose 4B (GE Healthcare) chromatography step according to the manufacturer's instructions. The resulting fractions of highly purified protein at concentrations of approximately 0.5 mg / ml are buffer exchanged against buffer (100mM sodium phosphate pH 8, 300mM NaCl) and stored at -80° C.

For SPR measurements, recombinant human plasminogen kringle 1 protein is immobilized using standard amine coupling (Johnsson B et al. Anal Biochem. 1991 Nov 1;198(2):268-77). Briefly, carboxymethylated dextran biosensor chips (CM5, GE Healthcare) are activated with N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride (EDC) and N-hydroxysuccinimide (NHS) according to the supplier's instructions. Purified recombinant human plasminogen kringle 1 protein is diluted in 10 mM sodium acetate pH 4.5 into 10 µg / ml and injected on the activated chip surface. Subsequently, 1 M ethanolamine-HCl (GE Healthcare) is injected to block unreacted groups, resulting in approximately 400 response units (RU) of immobilized protein. A reference surface is generated by treatment with NHS-EDC and ethanolamine-HCl. Compounds are dissolved in an aqueous 1% v/v acetic acid solution to a concentration of 20 mM, followed by addition of 1 vol of 100% dimethylsulfoxide (DMSO, Sigma-Aldrich, Germany) resulting in a compound concentration of 10 mM and subsequently diluted in running buffer (PBS pH 7.4, 0.05% v/v Surfactant P-20 (GE Healthcare), 1% v/v DMSO). For affinity measurements, five-fold serial dilutions of compound (0.64 nM to 10 µM) are injected over immobilized protein. The resulting sensorgrams are double-referenced against the reference surface as well as against blank injections. The double-referenced steady state responses are plotted against the test compound concentration and a fit using the equation $Response=Rmax*[compound]/([compound]+K_D)+offset$ is generated. Parameters Rmax (response at saturation), K_D (dissociation constant) and the offset parameter are calculated using a nonlinear least squares fit as implemented in the Biacore® evaluation software (GE Healthcare).

B-2. Plasma-based Clot Lysis Assay (5%)

The clot-lysis test system configures the kinetics of clot formation and degradation in vitro and allows quantifying modulation of the process by selected test compounds.

The test compounds were dissolved in 1 % acetic acid and further complemented with an equal volume of DMSO. The resulting stock solutions were serially diluted in 0.5 % acetic acid / 50 % DMSO. 1 µL aliquots of these solutions were placed into 384 well microplates (Greiner, black, transparent bottom), followed by 30 µL of diluted human citrated plasma (platelet-poor, final concentration: 5 %; supplemented with fibrinogen, final concentration: 3 µM; dilution buffer: 20 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0,01 % Brij (pH 7)). The reactions were started by addition of 20 µL of $CaCl_2$ (final concentration: 10 mM), and tPA (tissue plasminogen activator, final concentration: 0.2 nM) in dilution buffer, followed by an additional volume of 20 µL dilution buffer for improved mixing. The reactions were incubated at 37°C. Clot formation and degradation was monitored spectrophotometrically by kinetic optical density measurements at 405 nm. IC50 values were determined by comparing the resulting time courses with the time course of a blank control reaction.

Results B-2.

Example	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
45	37
48	36
51	15
54	15
57	13
60	14
63	13
66	15
69	20
72	14
75	16

Example	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
46	17
49	36
52	13
55	14
58	15
61	24
64	19
67	13
70	35
73	23
76	15

Example	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
47	24
50	14
53	10
56	14
59	16
62	18
65	25
68	25
71	15
74	15
77	11

Example	IC50 (nM)
78	15
81	16
84	23
87	25
90	24
93	28
96	26
99	29
103	110
106	420

Example	IC50 (nM)
79	11
82	20
85	18
88	26
91	27
94	35
97	30
100	30
104	35
107	34

Example	IC50 (nM)
80	18
83	41
86	15
89	36
92	27
95	18
98	27
101	35
105	74
108	35

B-3. Plasma-based Clot Lysis Assay (85%)

For induction of clot formation and subsequent clot lysis (fibrinolysis) a mixture of tissue factor (1 pM) and tissue plasminogen activator (tPA, 0.04 µM) was added to human plasma (final concentration 85%). The test compounds or saline controls were added simultaneously to TF and tPA. The functional activity is triggered with $CaCl_2$ (12.5 mM) and was monitored by measuring the optical density at 405 nM (OD_{405}). Fibrinolysis was evaluated as a relative decrease of OD after maximal clot formation. (Sperzel M, Huetter J. 2007. J Thromb Haemost 5(10): 2113-2118).

B-4. Thrombelastometry

Whole blood Thrombelastometry measurements are performed to confirm the potency of the compounds in inhibiting fibrinolysis and improving firmness of the clots (as seen in plasma based assays), for example using the ROTEM® system (Tem International GmbH, Munich, Germany). The ROTEM® system is a diagnostic (viscoelastic) technique which provides information on hemostasis. It includes a four-channel instrument, a computer, activators and disposable cups and pins. Kinetic changes in the blood sample are detected optically (light reflection) and data obtained from the reflected light is then processed into a graphical output by an integrated computer. Characteristic curves and numeric parameters are generated. Thrombelastographic parameters of ROTEM® hemostatic systems include: Clotting Time (CT), which reflects the reaction time (the time required to obtain 2 mm amplitude following the initiation of data collection) to initiate blood clotting; Clot Formation Time (CFT), provides information about the kinetics of clot formation; the alpha angle to reflect clotting propagation. Maximum Clot Firmness (MCF) is defined as maximum amplitude which reflects the firmness of the clot (clot quality) and Maximum Lysis (ML) indicates fibrinolysis. For induction of clot formation and subsequent clot lysis a mixture of tissue factor (TF) and tissue plasminogen activator (tPA) is added to 300 µl. freshly drawn citrated whole blood. Blood from patients with coagulation disorders and antibodies against coagulation factors (e.g. to neutralize FVIII activity and render the blood hemophilic) may be used. TF and tPA concentrations are adjusted dependent on the different conditions and species

the whole blood is drawn from. Data are collected for 2 hours using a computer-controlled ROTEM® system.

For induction of clot formation and subsequent clot lysis in human whole blood or human Factor VIII depleted whole blood, a mixture of tissue factor (final concentration 0.5 pM) and tissue plasminogen activator (tPA, final concentration 10 nM) is added to 300 µL citrated human whole blood. The test compounds or controls are added simultaneously to TF and tPA.

For induction of clot formation and subsequent clot lysis (fibrinolysis) in rat whole blood, a mixture of tissue factor (final concentration 1 pM) and tissue plasminogen activator (tPA, final concentration 50 nM) is added to 300 µL citrated rat whole blood. The test compounds or controls are added simultaneously to TF and tPA. Or in the case of *ex vivo* experiments the test compounds are dosed to the animal, blood is drawn at different time points after administration and added to the test cup.

For induction of clot formation and subsequent clot lysis (fibrinolysis) in hemophilia A dog plasma or whole blood, a mixture of tissue factor (TF) and tissue plasminogen activator (tPA) is added to 300 µL citrated hemophilia A whole blood or plasma. TF and tPA concentrations are titrated and adjusted according to the current needs and technical requirements. Different concentrations of rFVIII are added to the test system *in vitro* (1 – 100%). The test compounds or controls are added simultaneously to TF and tPA. In the case of *ex vivo* experiments the test compounds are dosed to the animal, blood is drawn at different time points after administration and added to the test cup.

B-5. *In vivo* Assays

To determine the protective effect of compounds on clot stability and blood loss *in vivo*, different bleeding models in different species are employed. Animals may be anticoagulated with different anticoagulants to induce a bleeding tendency. Genetically modified animals to mimick blood coagulation disorders may be used or antibodies to neutralize activity of different coagulation factors may be administered. Compounds of the invention are administered orally or parenterally at various indicated doses, at varying time courses prior to the injury. Injuries and endpoints may vary dependent on the mimicked disease condition.

B-5.1 Tail bleeding in hyperfibrinolytic rats

In anaesthetized rats hyperfibrinolysis is induced by a continuous infusion of tPA (8 mg/kg/h) for twenty-five minutes via the right jugular vein. The right jugular vein is exposed and cannulated with saline-filled polyethylene catheters. The catheter is connected to a syringe pump (Braun, Melsungen, Germany) for the infusion of tPA. Hemostatic efficacy is evaluated in a rat bleeding model, where 8 mg/kg/h tPA is continuously infused to prolong bleeding time beyond control values. Test compounds or vehicle are administered by oral gavage at different time points before induction of anesthesia or

intravenously through a second catheter in the contralateral jugular vein starting ten minutes after initiating tPA infusion. All infusions are stopped twenty-five minutes after onset of tPA administration. Twentyfive minutes after starting the tPA infusion, the rat tail is fully transsected 2 mm from the tip of the tail. The tail is submerged in 37°C physiological saline and bleeding is observed for 30 minutes. The time of bleeding is defined as the interval between the initial transection and the visual cessation of bleeding. A value of 30 minutes is assigned to those animals where bleeding does not stop during the entire observation period.

B-5.2 Tail bleeding in Dabigatran-anticoagulated Rats

Animals are treated orally at different time points prior to induction of bleeding. In anaesthetized, anticoagulated rats bleeding is induced by a bolus and continuous infusion (jugular vein) of the thrombin-inhibitor Dabigatran (bolus 1 mg/kg followed by an infusion of 0.3 mg/kg/ml/h) for 15 minutes. 15 minutes after Dabigatran infusion the rat tail is fully transected 2 mm from the tip of the tail. Bleeding is observed for 30 minutes after the tail is submerged in 37°C physiological saline. Blood loss is evaluated visually in 30 second intervals utilizing a scoring system (0 = no blood flow; 1 = weak, breaking to no blood flow; 2 = reduced blood flow; 3 = continuous blood flow; 4 = strong, continuous blood flow). Initial bleeding time until the first visual cessation of bleeding as well as cumulative bleeding time over the entire observation period of 30 minutes is evaluated.

C. Exemplary embodiments of pharmaceutical compositions

The compounds of formula (I-A) or (I-B) according to the invention can be converted into pharmaceutical preparations in the following ways:

Tablet:

Composition:

100 mg of the compound according to the invention, 50 mg of lactose (monohydrate), 50 mg of maize starch (native), 10 mg of polyvinylpyrrolidone (PVP 25) (from BASF, Ludwigshafen, Germany) and 2 mg of magnesium stearate.

Tablet weight 212 mg, diameter 8 mm, radius of curvature 12 mm.

Production:

The mixture of compound according to the invention, lactose and starch is granulated with a 5% strength solution (m/m) of the PVP in water. The granules are dried and then mixed with the magnesium stearate for 5 minutes. This mixture is compressed in a conventional tablet press (see above for format of the tablet). A guideline compressive force for the compression is 15 kN.

Suspension which can be administered orally:

Composition:

1000 mg of the compound according to the invention, 1000 mg of ethanol (96%), 400 mg of Rhodigel® (xanthan gum from FMC, Pennsylvania, USA) and 99 g of water.

10 ml of oral suspension correspond to a single dose of 100 mg of the compound according to the invention.

Production:

The Rhodigel is suspended in ethanol, and the compound according to the invention is added to the suspension. The water is added while stirring. The mixture is stirred for about 6 h until the swelling of the Rhodigel is complete.

Solution which can be administered orally:

Composition:

500 mg of the compound according to the invention, 2.5 g of polysorbate and 97 g of polyethylene glycol 400. 20 g of oral solution correspond to a single dose of 100 mg of the compound according to the invention.

Production:

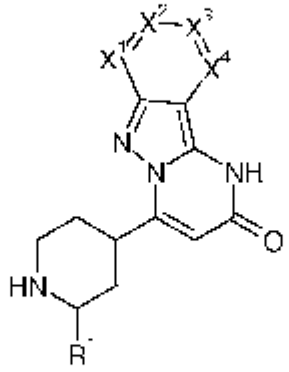
The compound according to the invention is suspended in the mixture of polyethylene glycol and polysorbate with stirring. The stirring process is continued until the compound according to the invention has completely dissolved.

i.v. solution:

The compound according to the invention is dissolved in a concentration below the saturation solubility in a physiologically tolerated solvent (e.g. isotonic saline, 5% glucose solution and/or 30% PLG 400 solution). The solution obtained is sterilized by filtration and used to fill sterile and pyrogen-free injection containers.

Patent claims

1. Compound of the formula (I-A)



(I-A)

in which

R^1 is selected from hydrogen and C_1-C_2 alkyl;

X is selected from nitrogen and C-R^2;

X^2 is selected from nitrogen and C-R^3;

X^3 is selected from nitrogen and C-R^4;

X^4 is selected from nitrogen and C-R^5;

with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, mono- or dialkylamino, hydroxy, thiol, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, 5 to 6 membered heteroaryl, the 5 to 6 membered heteroaryl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy, or

a group of a formula selected from –CO-NR^7R^8, -NH-CO-R^7, -CO-O-R^9, –CO-R^9, -SO-R^{10}, -$SO_2NR^7R^8$,–SR^{10}, CH_2CN, -$CH_2NR^7R^8$, -CH_2OR^7, wherein

R^7 and R^8 independently from each other represent hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_6 aryl, and 5-6 membered heteroaryl;

R^9 represents, C_1-C_4 alkyl, C_6 aryl, and 5-6 membered heteroaryl;

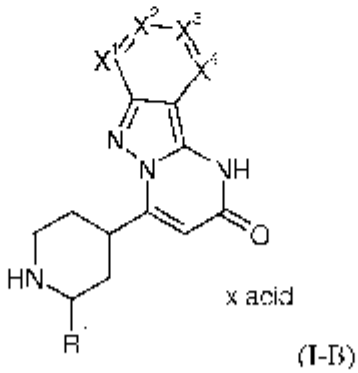
R^{10} represents C_1-C_4 alkyl;

R^{11} and R^{12} independently from each other represent hydrogen, and C_1-C_4 alkyl;

with the proviso that zero, one, two, or three of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and salts, solvates, and solvates of the salts.

2. Compound of the formula (I-B)



(I-B)

in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 are as defined in claim 1,

and salts, solvates, and solvates of the salts.

3. Compound of formula (I-A) or (I-B) as defined in claim 1 or 2,

in which

R^1 is selected from hydrogen and C_1-C_2 alkyl;

X^1 is selected from nitrogen and C-R^2;

X^2 is selected from nitrogen and C-R^3;

X^3 is selected from nitrogen and C-R^4;

X^4 is selected from nitrogen and C-R^5;

with the proviso that 0, 1 or 2 of X^1 to X^4 are nitrogen; and

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently from each other selected from hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, mono- or dialkylamino, hydroxy, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, 5 to 6 membered heteroaryl, the 5 to 6 membered heteroaryl being optionally substituted with one, two, or three substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally

substituted with one, two, or three substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;

with the proviso that zero, one, two, or three of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and salts, solvates, and solvates of the salts.

4. Compound of formula (I-A) or (I-B) according to any of claims 1 to 3 in which

R is selected from hydrogen and methyl;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

X^4 is C-R^5; and

R^2, R^3, and R^4, are independently from each other selected from hydrogen and fluorine;

R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, cyano, amino, nitro, dialkylamino, hydroxy, carboxyl, C_3-C_7 cycloalkyl, triazolyl (bonded via N), thiazolyl, thienyl, pyridyl, imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl (bonded via N or C), the pyrazolyl being optionally substituted with one or two substituents selected from C_1-C_4 alkyl, and phenyl, the phenyl being optionally substituted with one or two substituents selected from halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 haloalkoxy;

with the proviso that zero, one, or two of R^2 to R^5 are different from hydrogen,

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

5. Compound of the formula (I-A) or (I-B) according to any of any of claims 1 to 4 in which

R^1 is hydrogen;

X^1 is C-R^2

X^2 is C-R^3

X^3 is C-R^4

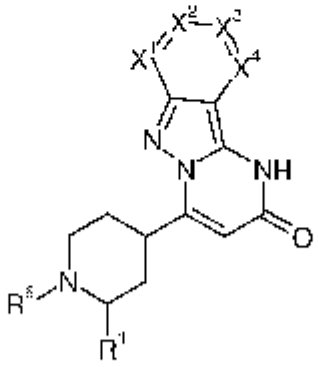
X^4 is C-R^5

R^2 to R^4 are hydrogen, and

R^5 is chlorine;

and its salts, solvates, and solvates of the salts.

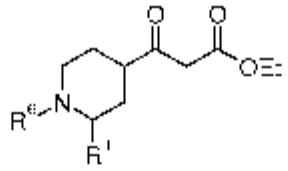
6. Process for preparing a compound of the formula (IV)



(IV)

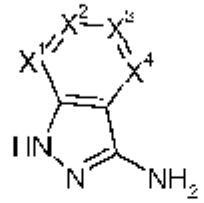
in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning as defined in any of claims 1 to 5 and R^6 represents an aminoprotective group, wherein

[A] a compound of the formula (II-A)



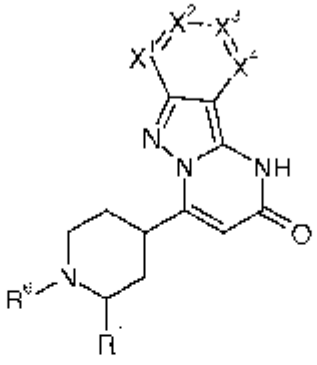
(II-A),

in which R^1 has the meaning given above and R^6 represents an amino protective group, is reacted with a compound of the formula (III)



(III)

in which X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above in an inert solvent, optionally in the presence of a base, to give a compound of the formula (IV)

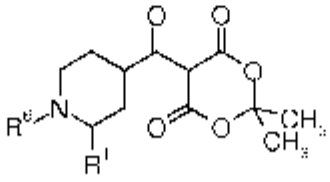


(IV)

in which R^1, R^6, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above,

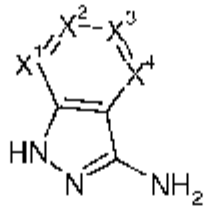
or

[B] a compound of the formula (II-B)



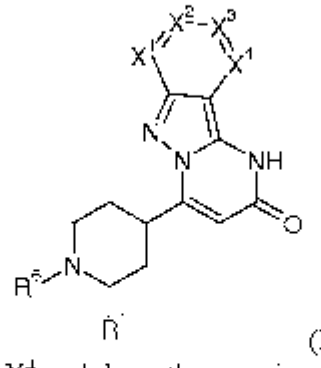
(II-B)

in which R^1 has the meaning given above and R^6 represents an amino protective group, is reacted with a compound of the formula (III)



(III)

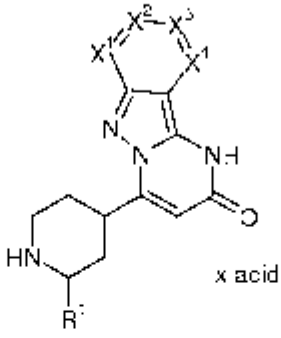
in which X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning given above in an inert solvent optionally in the presence of a base, to give a compound of the formula (IV)



(IV)

in which R^6, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning as defined in any of claims 1 to 5 and R^5 represents an amino protective group.

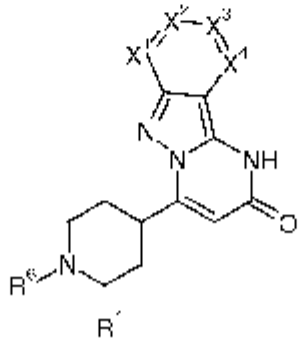
7. Process for preparing compounds of the formula (I-B)



(I-B)

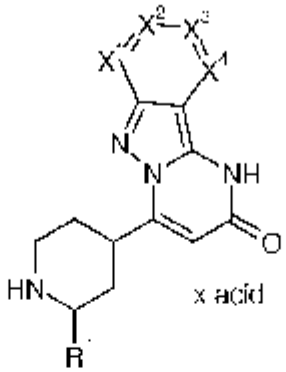
in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning as defined in any of claims 1 to 5,

wherein a compound of the formula (IV)



(IV)

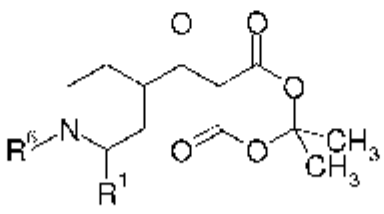
in which R^1, X^1, X^2, X^3, and X^4 each have the meaning as defined in any of claims 1 to 5, and R^6 represents an acid cleavable amino protective group, is reacted to the compound of the formula (I-B) by addition of an acid



(I-B).

8. Process for preparing the compound of the formula (I-A) as defined in any of claims 1 to 5, wherein the compound of formula (I-B) as defined in any of claims 2 to 6 is treated with a base.

9. Compound of the formula (II-B)



(II-B).

in which R^1 has the meaning as defined in any of claims 1 to 5, and R^5 represents an amino protective group.

10. Compound of the formula (I-A) or (I-B) as defined in any of claims 1 to 5 for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

11. Compound of the formula (I-A) or (I-B) as defined in any of claims 1 to 5 for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders according to claim 10, wherein the bleeding is associated with a disease or medical intervention selected from the group consisting of menorrhagia, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, trauma, surgery, otolaryngological surgery, dental surgery, urinary surgery, prostatic surgery, gynaecological surgery, cardiovascular surgery, spinal surgery, liver or lung transplantation, stroke, liver diseases, hereditary angioedema, nosebleed, and synovitis and cartilage damage following hemarthrosis .

12. Medicament, comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) as defined in any of claims 1 to 5 in combination with an inert, non toxic, pharmaceutically suitable auxiliary.

13. Medicament, comprising a compound of the formula (I-A) or (I-B) as defined in any of claims 1 to 5 in combination with a further active compound selected from the group consisting of Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, activated prothrombin complex concentrates (aPCC) or prothrombin complex concentrates (PCCs), ε-aminocaproic acid, ethamsylate, paraaminobutyl benzoic acid, tranexamic acid, desmopressin, danazol, combined oral contraceptive pills (COCPs), progestin intrauterine system, glucocorticoid receptor agonists, analgesics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

14. Medicament according to claim 12 or 13 for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders.

15. Method for the treatment and/or prophylaxis of acute and recurrent bleeding in patients with or without underlying hereditary or acquired bleeding disorders in humans and animals using an effective amount of at least one compound of the formula (I-A) or (I-B) as defined in any of Claims 1 to 5 or a medicament as defined in any of Claims 12 to 14.

Fig. 1: X-ray diffractogram of the malcate of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66)

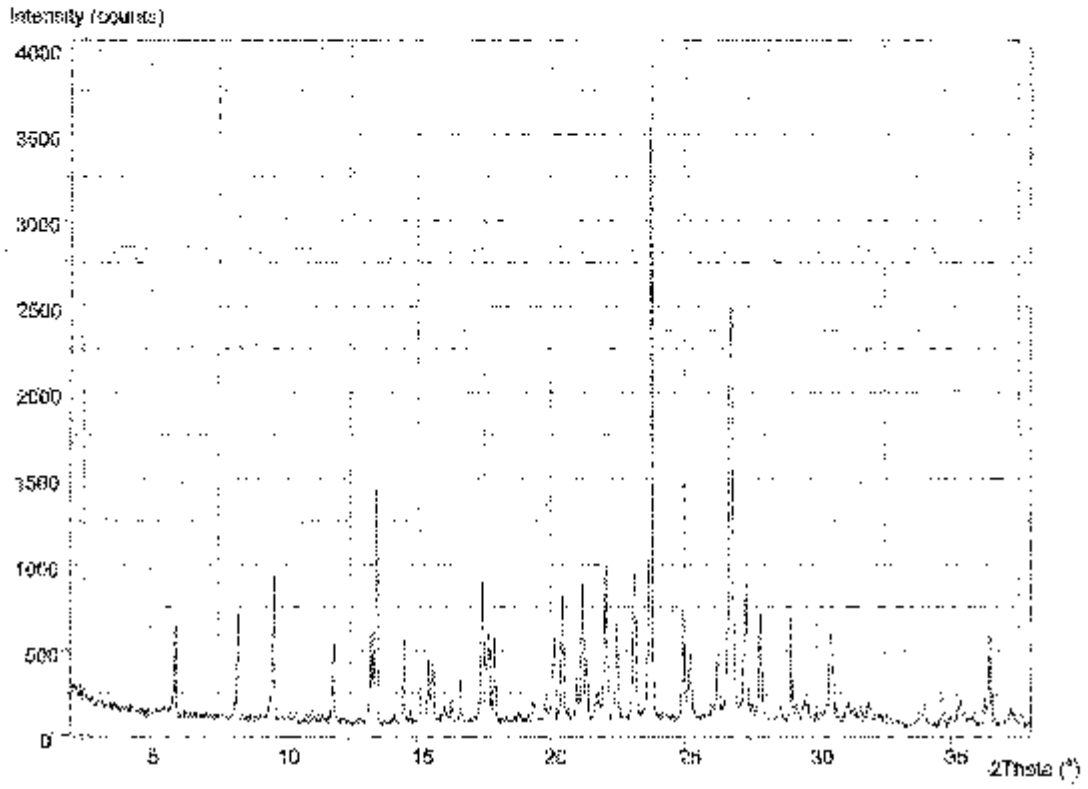


Fig. 2: X-ray diffractogram of the acetate of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66)

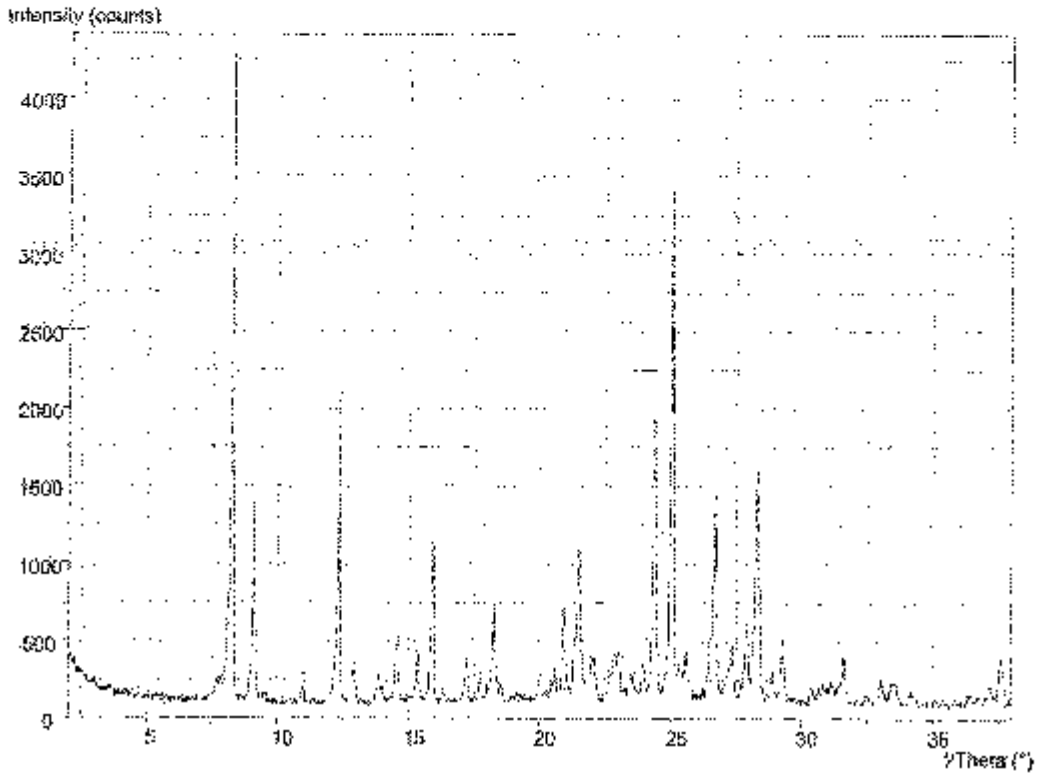
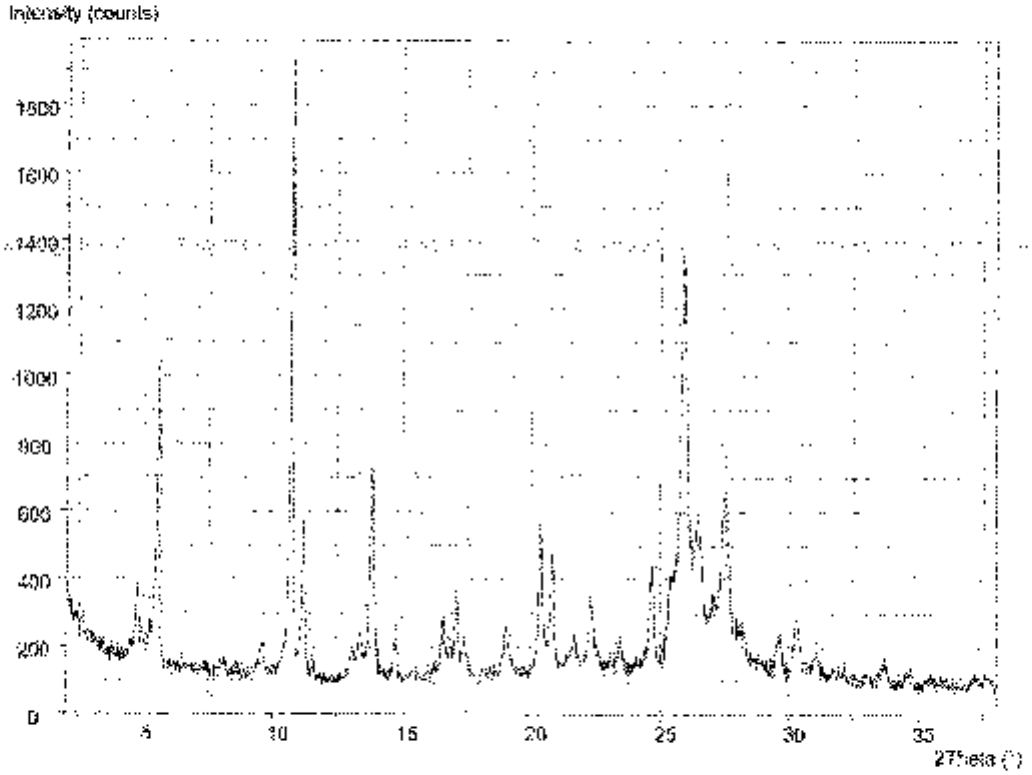


Fig. 3: X-ray diffractogram of the sulfate of 10-Chloro-4-(piperidin-4-yl)pyrimido[1,2-b]indazol-2(1H)-one (example 66)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/073529

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C07D487/12 A61K31/519 A61P7/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/080237 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; REHWINKEL HARTMUT [DE]; HAEGEBARTH ANDREA [DE];) 21 June 2012 (2012-06-21) see the compounds of claim 1 as modulators of the Pi3K/Akt pathway	1-15
A	WO 2012/047156 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; CHENG LEIFENG [CN]; SCHELL PETER [SE]) 12 April 2012 (2012-04-12) see the compounds of claim 1 as plasminogen inhibitors	1-15
X	WO 2007/088041 A1 (JERINI AG [DE]; ZISCHINSKY GUNTHER [DE]; STRAGIES ROLAND [DE]; OSTERKA) 9 August 2007 (2007-08-09) see the product of of the first reaction step in example 8a	9

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 November 2014	02/12/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Traegler-Goeldel, M

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/082947 A1 (IRM LLC [US]; GAO WENQI [US]; LAU THOMAS [US]; PAN SHIFENG [US]; PHILL) 21 June 2012 (2012-06-21) see intermediate 3 in the scheme on p. 62 -----	9

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/073529

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012080237 A1	21-06-2012	CA 2821777 A1	21-06-2012
		CN 103370321 A	23-10-2013
		EP 2651949 A1	23-10-2013
		JP 2014501234 A	20-01-2014
		US 2013310405 A1	21-11-2013
		WO 2012080237 A1	21-06-2012
WO 2012047156 A1	12-04-2012	NONE	
WO 2007088041 A1	09-08-2007	AR 059224 A1	19-03-2008
		AU 2007211620 A1	09-08-2007
		BR PI0706800 A2	05-04-2011
		CA 2635403 A1	09-08-2007
		CN 101379056 A	04-03-2009
		EP 1979342 A1	15-10-2008
		JP 2009525296 A	09-07-2009
		KR 20080095854 A	29-10-2008
		US 2009104116 A1	23-04-2009
		WO 2007088041 A1	09-08-2007
		ZA 200804932 A	24-06-2009
WO 2012082947 A1	21-06-2012	NONE	

(AZA)PIRIDOPIRAZOLOPIRIMIDINONAS E INDAZOLOPIRIMIDINONAS Y SU USO

RESUMEN

La presente solicitud se relaciona con nuevas (aza)piridopirazolopirimidinonas e indazolopirimidinonas sustituidas, con procesos para su preparación, en donde los compuestos se usan solos o en combinaciones en un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de sangrado agudo y recurrente en pacientes con o sin trastornos de sangrado hereditarios o adquiridos subyacentes, en donde el sangrado está asociado con una enfermedad o intervención médica que se elige del grupo que consiste en menorragia, hemorragia posparto, choque hemorrágico, trauma, cirugía, trasplante, infarto, enfermedades hepáticas, angioedema hereditario, sangrado de nariz, y sinovitis y daño de cartílago luego de hemartrosis.

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)

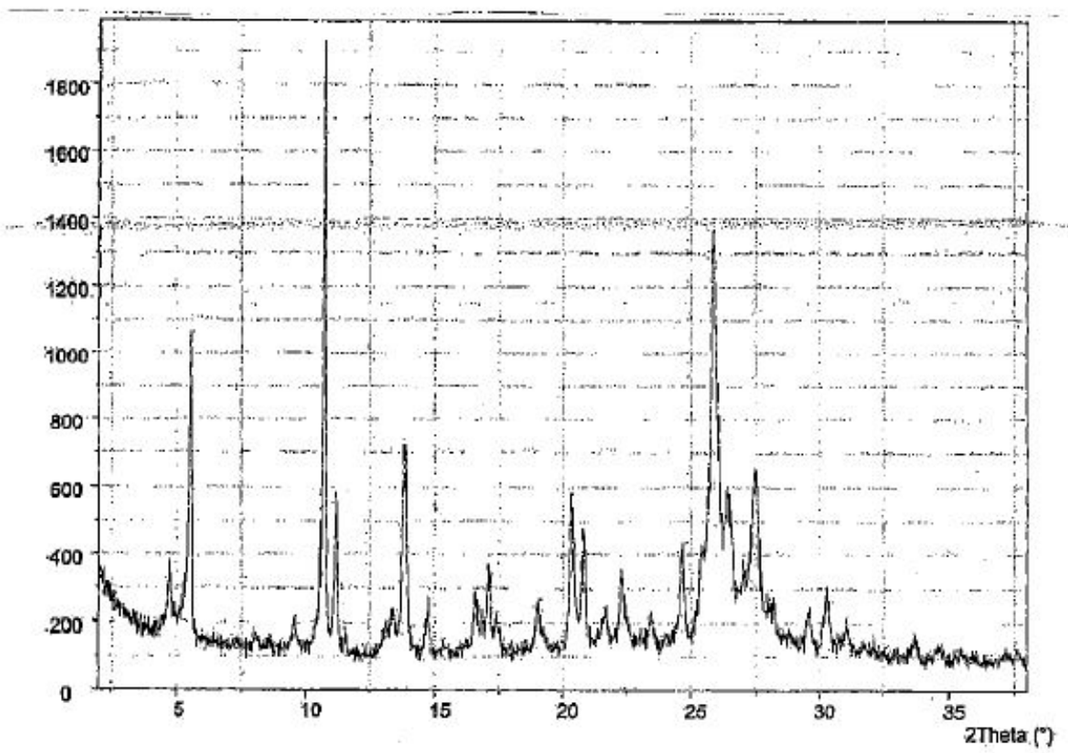


Fig. 2: Difractograma de rayos X del acetato de 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido [1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66)

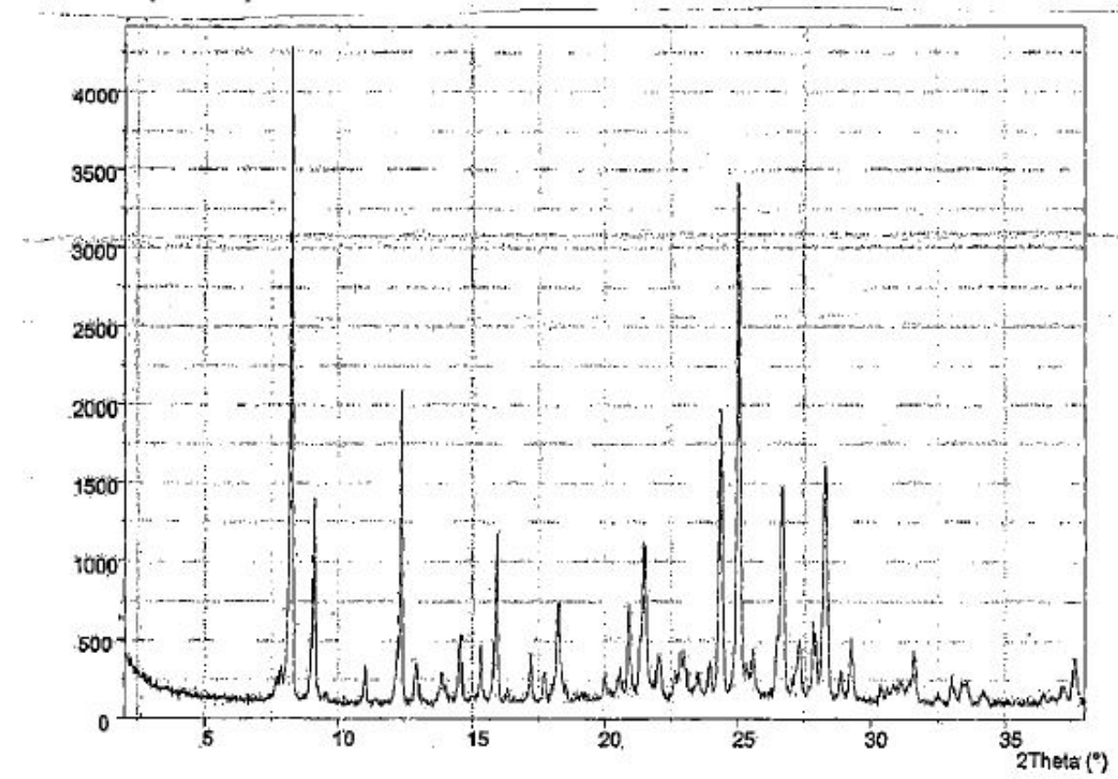


Fig. 1: Difractograma de rayos X del maleato de 10-cloro-4-(piperidin-4-il)pirimido [1,2-b]indazol-2(1H)-ona (ejemplo 66)

