

INDAZOL-3-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS CON 5-HETEROARILLO Y PREPARACIÓN Y USO DE LAS MISMAS

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. N.º 62/634.656, presentada el 23 de febrero de 2018, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Campo técnico

- 10 Esta divulgación se refiere a inhibidores de una o más proteínas en la ruta Wnt, incluyendo inhibidores de una o más proteínas Wnt, y composiciones que comprenden los mismos. Más particularmente, se refiere al uso de un compuesto de indazol o sales o análogos del mismo, en el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de la señalización de la ruta Wnt (por ejemplo,
- 15 tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud, enfermedad de Darier, esclerodermia, cáncer, proliferación celular anormal, angiogénesis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, trastornos fibróticos, defectos del cartílago (condrales), y osteoartritis; y/o para promover la cicatrización de heridas), la modulación de los eventos celulares mediados por
- 20 la señalización de la ruta Wnt, así como las enfermedades genéticas y afecciones/trastornos/enfermedades neurológicas debido a mutaciones o desregulación de la ruta Wnt y/o de uno o más componentes de la señalización de Wnt. También se proporcionan métodos para tratar patologías relacionadas con Wnt, así como afecciones/trastornos/enfermedades neurológicas
- 25 relacionadas con la sobreexpresión de DYRK1A.

Antecedentes

- La familia del factor de crecimiento de Wnt incluye más de 10 genes identificados en los ratones, y al menos 19 genes identificados en los seres humanos. Los miembros de la familia de moléculas de señalización de Wnt,
- 30 median muchos procesos de modelado de corto y largo alcance durante el desarrollo de invertebrados y vertebrados. La ruta de señalización de Wnt es conocida por su papel en las interacciones inductivas que regulan el crecimiento y la diferenciación, y también desempeña un papel en el mantenimiento homeostático de la integridad del tejido post-embionario. Wnt estabiliza la β -
- 35 catenina citoplasmática, que estimula la expresión de genes incluyendo c-myc,

c jun, fra-I, y ciclina D1. Además, la falta de regulación de la señalización de Wnt puede originar el desarrollo de defectos y está implicada en la génesis de varios cánceres humanos. La ruta Wnt también se ha visto implicada en el mantenimiento de las células madre o progenitoras en una lista creciente de tejidos adultos incluyendo la piel, sangre, intestino, próstata, músculo, y sistema nervioso.

La activación patológica de la ruta Wnt también se considera como el evento inicial que conduce a cáncer colorrectal en aproximadamente el 85 % de todos los casos esporádicos en el mundo occidental. La activación de la ruta Wnt también ha sido indicada extensamente para carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, melanomas, mesoteliomas, linfomas y leucemias. Además del cáncer, los inhibidores de la ruta Wnt se pueden utilizar para la investigación de células madre y para el tratamiento de cualquier enfermedad caracterizada por una activación aberrante de Wnt, tal como retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, esclerodermia, así como infecciones micóticas y víricas y enfermedades de huesos y cartílagos. Como tal, es un objetivo terapéutico que es de gran interés en el campo.

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

duplicación caudal [*Am. J. Hum. Genet.* (2006), 79(1), 155-62], agénesis dental [*Am. J. Hum. Genet.* (2004), 74(5), 1043-50], tumor de Wilm [*Science* (2007), 315(5812), 642-5], displasia esquelética [*Nat. Genet.* (2009), 41(1), 95-100], hipoplasia dérmica focal [*Nat. Genet.* (2007), 39(7), 836-8], anoniqia recesiva autosómica [*Nat. Genet.* (2006), 38(11), 1245-7], defectos del tubo neural [*N. Engl. J. Med.* (2007), 356(14), 1432-7], síndrome de alfa-talasemia (ATRX) [*The Journal of Neuroscience* (2008), 28(47), 12570 –12580], síndrome X frágil [*PLoS Genetics* (2010), 6(4), e1000898], síndrome de ICF, síndrome de Angelman [*Brain Research Bulletin* (2002), 57(1), 109-119], síndrome de Prader-Willi [*Journal of Neuroscience* (2006), 26(20), 5383-5392], síndrome de Beckwith-Wiedemann [*Pediatric and Developmental Pathology* (2003), 6(4), 299-306] y síndrome de Rett.

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

Las tendinopatías son trastornos o lesiones crónicas de los tendones, que típicamente son resultado del desgaste y desgarró gradual del tendón, por ejemplo, por uso excesivo o envejecimiento, y que conducen a la degeneración, debilidad, desgarró y dolor del tendón. Las personas que tienden a realizar movimientos múltiples y repetidos en su trabajo, deportes, o actividades diarias regulares tienden a ser más propensas a desarrollar tendinopatías. La

tendinopatía usualmente causa dolor, rigidez, y pérdida de fuerza en el área afectada.

Los trastornos de la piel son aflicciones comunes para muchas personas. Algunas de las más comunes son la dermatitis (también conocida como eccema) y la psoriasis. Tanto la dermatitis como la psoriasis pueden causar un sufrimiento físico y/o psicológico grave al sujeto independientemente del lugar del cuerpo en el que se produzcan estas afecciones.

La cinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual es una enzima que en humanos está codificada por el gen DYRK1A. DYRK1A es un miembro de la familia de cinasas reguladas por fosforilación de tirosina de especificidad dual (DYRK). DYRK1A contiene una secuencia señal de direccionamiento nuclear, un dominio de proteína cinasa, un motivo de cremallera de leucina, y una repetición de histidina 13 consecutiva altamente conservadora. Cataliza su autofosforilación en residuos de serina/treonina y tirosina. Puede desempeñar un papel importante en una ruta de señalización que regula la proliferación celular y puede estar involucrado en el desarrollo del cerebro. DYRK1A se localiza en la región crítica del síndrome de Down del cromosoma 21 y se considera un gen candidato para los defectos de aprendizaje asociados con el síndrome de Down. DYRK1A también se expresa en neuronas cerebrales adultas, lo que indica que DYRK1A puede desempeñar un papel en el sistema nervioso central maduro. Por lo tanto, varias líneas de evidencia apuntan a algunas funciones sinápticas de DYRK1A. Por ejemplo, se ha encontrado que DYRK1A fosforila y modula la interacción de varios componentes de la maquinaria del complejo de proteínas endocíticas (Dinamina 1, anfifisina, y sinaptojanina), lo que sugiere un papel en el reciclaje de vesículas sinápticas. Además, se encontró que un polimorfismo (SNP) en DYRK1A estaba asociado con la replicación del VIH-1 en macrófagos derivados de monocitos, así como con la progresión al sida en dos cohortes independientes de individuos infectados por VIH-1.

COMPENDIO

La presente divulgación proporciona métodos y reactivos que implican poner en contacto una célula con un agente, tal como un compuesto de indazol, en una cantidad suficiente para antagonizar la actividad de Wnt, por ejemplo, para revertir o controlar un estado de crecimiento aberrante o corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización de

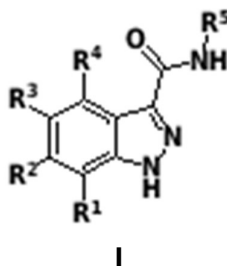
Wnt.

Esta divulgación describe el uso de uno o más compuestos de indazol-3-carboxamida o sales o análogos de los mismos, en el tratamiento de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas independientemente del grupo que
 5 consiste en tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud, y enfermedad de Darier; y/o para promover la cicatrización de heridas. Los métodos incluyen administrar a un sujeto (por ejemplo, un sujeto que lo necesite) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de indazol-3-carboxamida o sales o análogos de los mismos como se describe en
 10 cualquier lugar en el presente documento.

La presente divulgación también proporciona métodos y reactivos que implican poner en contacto una célula con un agente, tal como un compuesto de indazol, en una cantidad suficiente para antagonizar la actividad de DYRK1A, por ejemplo, i) para normalizar el desarrollo cerebral prenatal y postnatal
 15 temprano; ii) para mejorar la función cognitiva en la juventud y la edad adulta; y/o iii) para atenuar la neurodegeneración de tipo Alzheimer.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen inhibidores de Wnt y/o DYRK1A que contienen un núcleo de indazol. Otras realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen composiciones
 20 farmacéuticas y métodos de tratamiento que utilizan estos compuestos.

Una realización divulgada en el presente documento incluye un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:

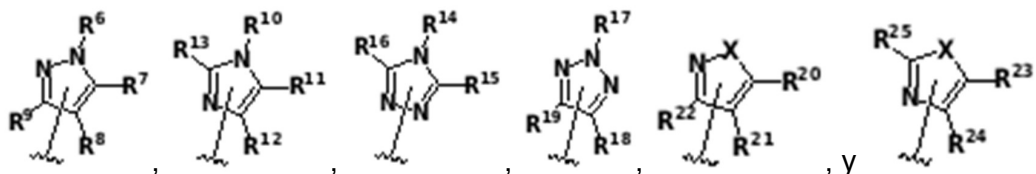


25 así como profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones de Fórmula (I):

R¹, R², y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y haluro;

30 R³ se selecciona del grupo que consiste en:



donde cada uno de R^6 - R^{25} es, independientemente, un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento o un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol; donde solo uno de R^6 - R^9 (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R^{10} - R^{13} (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R^{14} - R^{16} (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R^{17} - R^{19} (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R^{20} - R^{22} es un enlace, y solo uno de R^{23} - R^{25} (cuando está presente) es un enlace; para fines de aclaración, cualquiera de los átomos de nitrógeno unidos a R^6 , R^{10} , R^{14} , o R^{17} puede servir como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol; asimismo, uno cualquiera de los átomos de carbono unidos a R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} puede servir como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol; por consiguiente:

cuando el átomo de nitrógeno al que R^6 está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^6 es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^7 está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^7 es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^8 está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^8 es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^9 está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^9 es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de nitrógeno al que R^{10} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{10} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{11} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{11} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{12} está unido sirve como el punto de

unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{12} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{13} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{13} es un enlace sencillo que conecta
5 R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de nitrógeno al que R^{14} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{14} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{15} está unido sirve como el punto de
10 unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{15} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{16} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{16} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el nitrógeno al que R^{17} está unido sirve como el punto de unión de
15 R^3 al anillo de indazol, entonces R^{17} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{18} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{18} es un enlace sencillo que conecta
20 R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{19} está unido en su lugar está unido al anillo de indazol, entonces R^{19} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{20} está unido sirve como el punto de
25 unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{20} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{21} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{21} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{22} está unido sirve como el punto de
30 unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{22} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{23} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{23} es un enlace sencillo que conecta
35 R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{24} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{24} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

5 cuando el carbono al que R^{25} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{25} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{heteroarilo sustituido con 1-4 } R^{26})$, un $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R^{27} , un $-(\text{heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 } R^{27})$, $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R^{28} , y $-(\text{arilo opcionalmente sustituido con 1-5 } R^{29})$; donde cada $-(\text{alquilenos } C_{1-4})$ está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{30} , y $-(\text{carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 } R^{31})$; donde $-(\text{alquilenos } C_{1-4})$ está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

R^7 , R^8 , y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ OH, y $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{27} ; donde cada $-(\text{alquilenos } C_{1-4})$ está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

como alternativa, uno de R^6 y R^7 , R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en $-(\text{heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 } R^{32})$ y $-(\text{carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 } R^{33})$;

R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{30} , y $-(\text{carbociclilo opcionalmente sustituido$

con 1-12 R³¹; donde –(alquileo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

R¹¹, R¹², y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir;

como alternativa, uno de R¹⁰ y R¹¹, R¹¹ y R¹², o R¹³ y R¹⁰ se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R³³;

R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquileo C₁₋₄)pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁰, y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R³¹; donde –(alquileo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir;

como alternativa, uno de R¹⁴ y R¹⁵ o R¹⁶ y R¹⁴ se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³²;

R¹⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquileo C₁₋₄)pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁰, y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R³¹; donde –(alquileo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir;

como alternativa, R¹⁸ y R¹⁹ se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R³³;

R²⁰, R²¹, y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir;

como alternativa, uno de R^{20} y R^{21} o R^{21} y R^{22} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{32} y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R^{33} ;

- 5 R^{23} , R^{24} , y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-9}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-9}) sin sustituir, y –(haloalquilo C_{1-9}) sin sustituir;

- como alternativa, R^{23} y R^{24} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con
10 1-10 R^{32} y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R^{33} ;

- cada R^{26} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, – OR^{34} , –(alquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-9}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-9}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-9}) sin sustituir, – $C(C=O)N(R^{41})_2$, –(alquilenilo C_{1-4})_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{35} , y –
15 $O(alquilenilo\ C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{36} ; donde cada –(alquilenilo C_{1-4}) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

- cada R^{27} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –(alquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-9}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-9}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-9}) sin sustituir, –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R^{28} , y –arilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{46} ;

- cada R^{28} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, – OR^{38} , –(alquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-9}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-9}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-9}) sin sustituir, y –(alquilenilo C_{1-4})_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{37} ; donde –(alquilenilo C_{1-4}) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

- cada R^{29} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, – OR^{38} , –(alquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-9}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-9}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquilenilo C_{1-4})_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{39} , – NH heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{40} , y – $O(alquilenilo\ C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{40} ; donde –(alquilenilo C_{1-4}) está sustituido
30 opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;
35

cada R^{30} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

5 cada R^{31} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

cada R^{32} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

10 cada R^{33} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

cada R^{34} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, y –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir;

15 cada R^{35} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

20 cada R^{36} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

cada R^{37} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

25 cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, y –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir;

cada R^{39} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

30 cada R^{40} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

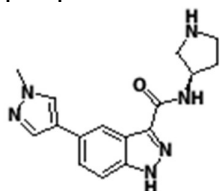
35 cada R^{41} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y –(alquilo C_{1-9}); cada R^{46} se selecciona independientemente del grupo que

consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;

cada X es O o S;

cada p es independientemente 0 o 1; y

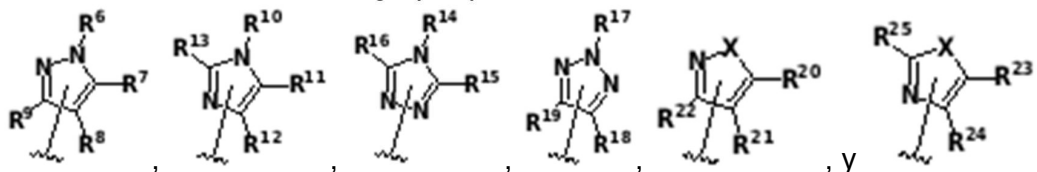
- 5 con la condición de que la Fórmula I no sea una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones de Fórmula (I):

- 10 R¹, R², y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y haluro;

R³ se selecciona del grupo que consiste en:



- 15 donde cada uno de R⁶-R²⁵ es, independientemente, un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento o un enlace sencillo que conecta R³ al anillo de indazol; donde solo uno de R⁶-R⁹ (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R¹⁰-R¹³ (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R¹⁴-R¹⁶ (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R¹⁷-R¹⁹ (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R²⁰-R²² es un enlace, y solo uno de R²³-R²⁵ (cuando está presente) es un enlace; para fines de aclaración, cualquiera de los átomos de nitrógeno unidos a R⁶, R¹⁰, R¹⁴, o R¹⁷ puede servir como el punto de unión de R³ al anillo de indazol; asimismo, uno cualquiera de los átomos de carbono unidos a R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ puede servir como el punto de unión de R³ al anillo de indazol; por consiguiente:

- 25 cuando el átomo de nitrógeno al que R⁶ está unido sirve como el punto de unión de R³ al anillo de indazol, entonces R⁶ es un enlace sencillo que conecta R³ al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R⁷ está unido sirve como el punto de unión de R³ al anillo de indazol, entonces R⁷ es un enlace sencillo que conecta

- R^3 al anillo de indazol;
- cuando el átomo de carbono al que R^8 está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^8 es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- 5 cuando el átomo de carbono al que R^9 está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^9 es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- cuando el átomo de nitrógeno al que R^{10} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{10} es un enlace sencillo que
- 10 conecta R^3 al anillo de indazol;
- cuando el átomo de carbono al que R^{11} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{11} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- cuando el átomo de carbono al que R^{12} está unido sirve como el punto de
- 15 unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{12} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- cuando el átomo de carbono al que R^{13} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{13} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- 20 cuando el átomo de nitrógeno al que R^{14} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{14} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- cuando el átomo de carbono al que R^{15} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{15} es un enlace sencillo que conecta
- 25 R^3 al anillo de indazol;
- cuando el átomo de carbono al que R^{16} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{16} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- cuando el nitrógeno al que R^{17} está unido sirve como el punto de unión de
- 30 R^3 al anillo de indazol, entonces R^{17} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- cuando el átomo de carbono al que R^{18} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{18} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;
- 35 cuando el átomo de carbono al que R^{19} está unido en su lugar está unido

al anillo de indazol, entonces R^{19} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{20} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{20} es un enlace sencillo que conecta
5 R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{21} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{21} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{22} está unido sirve como el punto de
10 unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{22} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{23} está unido sirve como el punto de unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{23} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que R^{24} está unido sirve como el punto de
15 unión de R^3 al anillo de indazol, entonces R^{24} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

cuando el carbono al que R^{25} está unido sirve como el punto de unión de
20 R^3 al anillo de indazol, entonces R^{25} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{heteroarilo sustituido con 1-4 } R^{26})$, un $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R^{27} , un $-(\text{heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 } R^{27})$, $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R^{28} , y $-(\text{arilo opcionalmente sustituido con 1-5 } R^{29})$; donde cada $-(\text{alquilenos } C_{1-4})$ está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenos } C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{30} , y $-(\text{carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 } R^{31})$; donde $-(\text{alquilenos } C_{1-4})$ está sustituido opcionalmente con un
35 sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

R^7 , R^8 , y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})_p\text{OH}$, y $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})_p\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 R^{27} ; donde cada

5 $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})$ está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

como alternativa, uno de R^6 y R^7 , R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en $-\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 R^{32} y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido

10 con 1-12 R^{33} ;

R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})_p\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 R^{30} , y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido

15 con 1-12 R^{31} ; donde $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})$ está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

R^{11} , R^{12} , y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, y $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir;

20 como alternativa, uno de R^{10} y R^{11} , R^{11} y R^{12} , o R^{13} y R^{10} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en $-\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 R^{32} y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 R^{33} ;

R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})_p\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 R^{30} , y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 R^{31} ; donde $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})$ está sustituido opcionalmente con un

25 sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

30 R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, y $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir;

como alternativa, uno de R^{14} y R^{15} o R^{16} y R^{14} se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{32} ;

35 R^{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, y $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir;

- (alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁰, y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R³¹; donde –(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un
- 5 sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;
- R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir;
- como alternativa, R¹⁸ y R¹⁹ se toman juntos para formar un anillo que se
- 10 selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R³³;
- R²⁰, R²¹, y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir;
- 15 como alternativa, uno de R²⁰ y R²¹ o R²¹ y R²² se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R³³;
- R²³, R²⁴, y R²⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste
- 20 en H, haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir;
- como alternativa, R²³ y R²⁴ se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R³³;
- 25 cada R²⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –OR³⁴, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –C(C=O)N(R⁴¹)₂, –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁵, y –O(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁶; donde
- 30 cada –(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;
- cada R²⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, y –carbociclilo opcionalmente
- 35 sustituido con 1-12 R²⁸;

- cada R²⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –OR³⁸, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, y –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁷; donde –(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;
- cada R²⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –OR³⁸, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁹, –NHheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R⁴⁰, y –Oheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R⁴⁰; donde –(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;
- cada R³⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³² se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir;
- cada R³⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –

(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;

5 cada R³⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir;

cada R³⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;

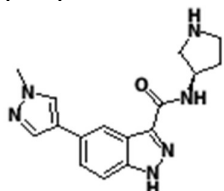
10 cada R⁴⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;

cada R⁴¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y –(alquilo C₁₋₉);

cada X es O o S;

15 cada p es independientemente 0 o 1; y

con la condición de que la Fórmula I no sea una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



En otra realización de Fórmula (I):

20 R¹, R², y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y haluro;

R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido como se define en cualquier parte en el presente documento, por ejemplo, R³ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 R⁴²;

25 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –heteroarilo sustituido con 1-4 R²⁶, un –(alquilenio C₁₋₄)_p heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R²⁷, un –heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R²⁷, –(alquilenio C₁₋₄)_p carbociclilo
30 opcionalmente sustituido con 1-12 R²⁸, y –arilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²⁹; donde cada –(alquilenio C₁₋₄) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el

presente documento;

5 cada R²⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR³⁴, -(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, -(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, -(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, -(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, -C(C=O)N(R⁴¹)₂, -(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁵, y -O(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁶; donde cada -(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

10 cada R²⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, -(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, -(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, -(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R²⁸, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5 R⁴⁶;

15 cada R²⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR³⁸, -(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, -(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, -(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, -(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, y -(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁷; donde -(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

20 cada R²⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR³⁸, -(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, -(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, -(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, -(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, -(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁹, -NHheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R⁴⁰, y -O(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R⁴⁰; donde cada -(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

cada R³⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, -(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, -(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, y -(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir;

30 cada R³⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, -(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, -(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, -(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y -CN;

35 cada R³⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, -(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, -(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, -(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y -CN;

cada R^{37} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

5 cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, y –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir;

cada R^{39} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

10 cada R^{40} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

cada R^{41} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y –(alquilo C_{1-9});

15 cada R^{42} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-9}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-9}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquilenio C_{1-4})_pOH, –(alquilenio C_{1-4})_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{43} , y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R^{44} ; donde cada –(alquilenio C_{1-4}) está
20 sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

como alternativa, dos grupos R^{42} adyacentes se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R^{45} y –carbociclilo opcionalmente sustituido
25 con 1-12 R^{46} ;

cada R^{43} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

30 cada R^{44} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

cada R^{45} se selecciona independientemente del grupo que consiste en – (alquilo C_{1-4}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-4}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir, haluro y –CN;

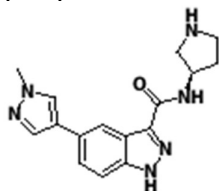
35 cada R^{46} se selecciona independientemente del grupo que consiste en –

(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;

cada p es independientemente 0 o 1; y

con la condición de que la Fórmula I no sea una estructura seleccionada

5 del grupo que consiste en:



En otra realización de Fórmula (I):

R¹, R², y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y haluro;

10 R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido como se define en cualquier parte en el presente documento, por ejemplo, R³ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 R⁴²;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –heteroarilo sustituido con 1-4 R²⁶, un –(alquilenio C₁₋₄)_pheterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R²⁷, un –heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R²⁷, –(alquilenio C₁₋₄)_pcarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R²⁸, y –arilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²⁹; donde cada –(alquilenio C₁₋₄) está sustituido, independientemente, 15 20 opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

cada R²⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –OR³⁴, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –C(C=O)N(R⁴¹)₂, –(alquilenio C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁵, y –O(alquilenio C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁶; donde cada –(alquilenio C₁₋₄) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

cada R²⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en 30 haluro, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R²⁸;

- cada R²⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –OR³⁸, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, y –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁷; donde –(alquilenilo C₁₋₄)
- 5 está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;
- cada R²⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –OR³⁸, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R³⁹, –NHheterociclilo
- 10 opcionalmente sustituido con 1-10 R⁴⁰, y –Oheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R⁴⁰; donde cada –(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;
- 15 cada R³⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir;
- cada R³⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin
- 20 sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –
- 25 (alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R³⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir;
- 30 cada R³⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;
- cada R⁴⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₄) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₄) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₄) sin
- 35 sustituir, –(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, haluro y –CN;

cada R^{41} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y $-(\text{alquilo } C_{1-9})$;

5 cada R^{42} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, haluro, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenio } C_{1-4})_p\text{OH}$, $-(\text{alquilenio } C_{1-4})_p\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 R^{43} , y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 R^{44} ; donde cada $-(\text{alquilenio } C_{1-4})$ está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento;

10 como alternativa, dos grupos R^{42} adyacentes se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en $-\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 R^{45} y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 R^{46} ;

15 cada R^{43} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir, haluro y $-\text{CN}$;

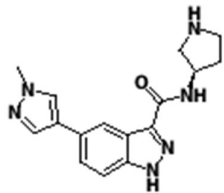
cada R^{44} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir, haluro y $-\text{CN}$;

20 cada R^{45} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir, haluro y $-\text{CN}$;

25 cada R^{46} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir, haluro y $-\text{CN}$;

cada p es independientemente 0 o 1; y

con la condición de que la Fórmula I no sea una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



30 Algunas realizaciones incluyen la administración de estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula general (I).

Algunas realizaciones incluyen la administración de profármacos de un

compuesto de Fórmula general (I).

Algunas realizaciones incluyen la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula general (I) o en un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Otras realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen métodos para inhibir uno o más miembros de la ruta Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt mediante la administración a un paciente afectado por un trastorno o enfermedad en la que está implicada la señalización de Wnt aberrante, tal como cáncer y otras enfermedades asociadas con angiogénesis anormal, proliferación celular, ciclo celular, y mutaciones en componentes de señalización de Wnt, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I). Por consiguiente, los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse para tratar el cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular y corregir un trastorno genético debido a mutaciones en componentes de señalización de Wnt.

- 15 Otras realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen métodos para inhibir DYRK1A mediante la administración a un paciente afectado por un trastorno o enfermedad en la que está implicada la sobreexpresión de DYRK1A, tal como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo-17 (FTDP-17), demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y enfermedades adicionales con neurodegeneración pronunciada tal como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos asociados con lesiones cerebrales adquiridas tales como encefalopatía traumática crónica, lesión cerebral traumática, tumor e ictus.

- 20 Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen una diversidad de cánceres, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, septicemia, espondilitis anquilosante, psoriasis, esclerodermia, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, fracturas óseas/osteoporóticas (muñeca, columna vertebral, hombro y cadera), defectos del cartílago articular (condrales), enfermedad degenerativa del disco (o degeneración del disco intervertebral), poliposis cólica, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis

retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de
 5 manos/pies partidos, síndrome de duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilm, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie, y síndrome de
 10 Rett.

Algunas realizaciones de la presente divulgación incluyen método para preparar compuestos de Fórmula (I).

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se proporcionan composiciones y métodos para inhibir uno o más miembros de la ruta Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt. Se divulgan otros inhibidores de Wnt y métodos para usar los mismos en
 20 las Solicitudes de EE.UU. N.º de Serie 13/614.296; 14/019.229; y 14/664.517, todas las cuales se incorporan por referencia en su totalidad en el presente documento.

En el presente documento se proporcionan composiciones y métodos para inhibir DYRK1A. Se divulgan otros inhibidores de DYRK1A y métodos para usar los mismos en las Solicitudes de EE.UU. N.º de Serie 14/664.517, que se
 25 incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a un método para tratar una enfermedad incluyendo, pero sin limitación, enfermedades o trastornos neurológicos, cánceres, inflamación crónica, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, septicemia, espondilitis anquilosante, psoriasis, esclerodermia, infecciones micóticas y
 30 víricas, enfermedades de huesos y cartílagos, enfermedad pulmonar, osteoartritis, defectos del cartílago articular (condrales), enfermedad degenerativa del disco (o degeneración del disco intervertebral), poliposis cólica, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-

pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, 5 displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, duplicación de caudal, agénesis dental, tumor de Wilm, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie, y síndrome de Rett. 10

En algunas realizaciones, los ejemplos no limitantes de enfermedades de los huesos y cartílagos que se pueden tratar con los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento incluyen espolón óseo (osteofitos), craniosinostosis, fibrodisplasia osificante progresiva, displasia 15 fibrosa, tumor óseo de células gigantes, desgarró del labrum de la cadera, desgarró de menisco, osteoartritis, defectos del cartílago articular (condrales), enfermedad degenerativa del disco (o degeneración del disco intervertebral), osteocondritis disecante, osteocondroma (tumor óseo), osteopetrosis, policondritis recidivante, y fracturas de Salter-Harris.

En algunas realizaciones, los ejemplos no limitantes de una enfermedad o trastorno neurológico asociado con una patología de la proteína tau, amiloide o alfa-sinucleína que se pueden tratar con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, 20 demencia frontotemporal con parkinsonismo-17 (FTDP-17), demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y enfermedades adicionales con neurodegeneración pronunciada tal como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos asociados con lesiones cerebrales adquiridas tales 25 como encefalopatía traumática crónica, lesión cerebral traumática, tumor, e ictus.

En algunas realizaciones, los ejemplos no limitantes de enfermedades en las que está implicada la inflamación crónica que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen trastornos oculares, dolor articular, artritis (reumatoide, osteo, gota 35 psoriásica), cánceres (colon, mama, pulmón, páncreas, y otros), trastornos

gastrointestinales (colitis ulcerosa y enfermedades inflamatorias del intestino), trastornos pulmonares (trastorno pulmonar obstructivo crónico y asma), alergias, trastornos de la piel (dermatitis atópica y psoriasis), diabetes, pancreatitis, tendinitis, hepatitis, cardiopatía, miocarditis, ictus, lupus, y trastornos
5 neurológicos tales como esclerosis múltiple, Parkinson y demencia, incluida enfermedad de Alzheimer.

En algunas realizaciones, los ejemplos no limitantes de cánceres que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen cánceres de colon, ovario, páncreas, mama,
10 hígado, próstata, y hematológico.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que son eficaces para el tratamiento de una enfermedad de un animal, por ejemplo, un mamífero, causada por la activación patológica o mutaciones de la ruta Wnt o sobreexpresión de DYRK1A. La composición incluye un vehículo
15 farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se describe en el presente documento.

Definiciones

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende
20 normalmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas, y otras publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones de un término en el presente documento, los que se encuentran en esta sección prevalecerán, a menos que se manifieste
25 lo contrario.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo químico de cadena ramificada o lineal que contiene solo carbono e hidrógeno, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, sec-pentilo y neo-pentilo. Los grupos alquilo pueden
30 estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluyen de 1 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 2 átomos de carbono).

Como se usa en el presente documento, "alquenilo" significa un grupo
35 químico de cadena lineal o ramificada que contiene solamente carbono e

hidrógeno y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares. En diversas realizaciones, los grupos alquenilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Típicamente, los grupos alquenilo comprenderán de 2 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o 2 átomos de carbono).

"Doble enlace exocíclico" significa un doble enlace carbono-carbono conectado y, por tanto, externo a una estructura anular.

Como se usa en el presente documento, "alquinilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que contiene solamente carbono e hidrógeno y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tales como etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y similares. En diversas realizaciones, los grupos alquinilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Típicamente, los grupos alquinilo comprenderán de 2 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o 2 átomos de carbono).

Como se usa en el presente documento, "alquileo" significa un grupo químico bivalente de cadena ramificada o lineal que contiene solo carbono e hidrógeno, tales como metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, iso-butileno, sec-butileno, terc-butileno, n-pentileno, iso-pentileno, sec-pentileno y neo-pentileno. Los grupos alquileo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los grupos alquileo incluyen de 1 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 2 átomos de carbono).

Como se usa en el presente documento, "alquenileno" significa un grupo químico bivalente de cadena ramificada o lineal que contiene solamente carbono e hidrógeno y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como etenileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, y similares. En diversas realizaciones, los grupos alquenileno pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Típicamente, los grupos alquenileno comprenderán de 2 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o 2 átomos de carbono).

Como se usa en el presente documento, "alquinileno" significa un grupo químico bivalente de cadena ramificada o lineal que contiene solamente carbono e hidrógeno y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como

etinileno, 1-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, y similares. En diversas realizaciones, los grupos alquinileno pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Típicamente, los grupos alquinileno comprenderán de 2 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o 2 átomos de carbono).

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" significa un grupo alquil-O— en el que el grupo alquilo es como se describe en el presente documento. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexoxi y heptoxi, y también los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos.

Como se usa en el presente documento, "haloalcoxi" significa un grupo haloalquil-O— en el que el grupo haloalquilo es como se describe en el presente documento. Los grupos haloalcoxi ejemplares incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, y también los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos.

Como se usa en el presente documento, "carbociclilo" significa un sistema anular cíclico que contiene solamente átomos de carbono en el esqueleto del sistema anular, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo. Los carbociclilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los carbociclilos pueden tener cualquier grado de saturación, con la condición de que ninguno de los anillos en el sistema anular sea aromático. Los grupos carbociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los grupos carbociclilo incluyen de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "arilo" significa un grupo monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico con solo átomos de carbono presentes en el esqueleto del anillo que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, como alternativa 5, 6, 9, o 10 átomos en el anillo; y que tiene 6, 10, o 14 pi electrones compartidos en una matriz cíclica; donde al menos un anillo en el sistema es aromático. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, y otros. En algunas realizaciones, el arilo es fenilo.

Como se usa en el presente documento, "arilalquileno" significa un grupo aril-alquilen- en el que los restos arilo y alquilenos son como se han descrito previamente. En algunas realizaciones, los grupos arilalquilenos contienen un

resto alquileo C₁₋₄. Los grupos arilalquileo ejemplares incluyen bencilo y 2-fenetilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un grupo monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, como alternativa 5, 6, 9, o 10 átomos en el anillo; y que tiene 6, 10, o 14 pi electrones compartidos en una matriz cíclica; donde al menos un anillo en el sistema es aromático, y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, cinnolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridina, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromano, 2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina, benzo[*d*][1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzofurano, tetrahydroquinolina, 2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]oxatiina, isoindolina, y otros. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona de tienilo, piridinilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindolinilo, piranilo, pirazinilo, y pirimidinilo.

Como se usa en el presente documento, "halo", "haluro" o "halógeno" es un radical de átomo de cloro, bromo, flúor, o yodo. En algunas realizaciones, un halo es un cloro, bromo o flúor. Por ejemplo, un haluro puede ser flúor.

Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" significa un sustituyente de hidrocarburo, que es lineal o ramificado, alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con uno o más átomos de cloro, bromo, flúor, y/o yodo. En algunas realizaciones, un haloalquilo es un fluoroalquilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor. En algunas realizaciones, los haloalquilos tienen de 1 a aproximadamente 3 carbonos de longitud (por ejemplo, de 1 a aproximadamente 2 carbonos de longitud o 1 carbono de longitud). El término "haloalquileo" significa una variante dirradical de haloalquilo, y dichos dirradicales pueden actuar como espaciadores entre radicales, otros átomos, o entre un anillo y otro grupo funcional.

Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" significa un sistema anular cíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema anular. Los heterociclos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los heterociclos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los heterociclos tienen 5-7 miembros. En los heterociclos monocíclicos de seis miembros, el uno o más heteroátomos se seleccionan de uno a tres de O, N o S, y donde, cuando el heterociclo es de cinco miembros, puede tener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N, o S. Los ejemplos de heterociclilo incluyen azirino, aziridinilo, azetidino, oxetano, tetrahydro, 1,4,2-ditiazolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, morfolino, tiomorfolino, piperazino, pirano, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropiridinilo, oxazino, tiazino, tiino, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tiomorfolino, y otros. En algunas realizaciones, el heterociclilo se selecciona de azetidino, morfolino, piperazino, pirrolidinilo, y tetrahydropiridinilo.

Como se usa en el presente documento, "heterociclilo monocíclico" significa un solo anillo cíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema anular. Los heterociclos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los heterociclos tienen 5-7 miembros. En los heterociclos monocíclicos de seis miembros, el uno o más heteroátomos se seleccionan de uno a tres de O, N o S, y donde, cuando el heterociclo es de cinco miembros, puede tener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N, o S. Los ejemplos de heterociclilo incluyen azirino, aziridinilo, azetidino, oxetano, tetrahydro, 1,4,2-ditiazolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, morfolino, tiomorfolino, piperazino, pirano, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropiridinilo, oxazino, tiazino, tiino, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tiomorfolino, y otros.

Como se usa en el presente documento, "heterociclilo espirocíclico" significa un sistema anular bicíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema anular y estando los anillos conectados a través de un solo átomo. Los heterociclos espirocíclicos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones,

los heterociclos espirocíclicos tienen 5-11 miembros, estando el uno o más heteroátomos seleccionados de uno a cinco de O, N o S. Los ejemplos de heterociclilo espirocíclico incluyen 2-azaespiro[2.2]pentano, 4-azaespiro[2.5]octano, 1-azaespiro[3.5]nonano, 2-azaespiro[3.5]nonano, 2-azaespiro[4.4]nonano, 6-azaespiro[2.6]nonano, 1,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,5-diazaespiro[3.6]decano, y similares.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos distintos de hidrógeno de la molécula. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está conforme con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente la transformación tal como por redistribución, ciclación, eliminación, etc. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, -(alquilo C₁₋₉) opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂; -(haloalquilo C₁₋₉); un haluro; un hidroxilo; un carbonilo [tal como -C(O)OR, y -C(O)R]; un tiocarbonilo [tal como -C(S)OR, -C(O)SR, y -C(S)R]; -(alcoxilo C₁₋₉) opcionalmente sustituido con uno o más de haluro, hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂; -OPO(OH)₂; un fosfonato [tal como -PO(OH)₂ y -PO(OR')₂]; -OPO(OR')R''; -NRR'; -C(O)NRR'; -C(NR)NR'R''; -C(NR')R''; un ciano; un nitro; un azido; -SH; -S-R; -OSO₂(OR); un sulfonato [tal como -SO₂(OH) y -SO₂(OR)]; -SO₂NR'R''; y -SO₂R; en los que cada aparición de R, R' y R'' se selecciona independientemente de H; -(alquilo C₁₋₉); arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R'''; heteroarilo de 5-10 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S y opcionalmente sustituidos con 1-3 R'''; carbociclilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R'''; y heterociclilo de 3-8 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S y opcionalmente sustituidos con 1-3 R'''; donde cada R''' se selecciona independientemente de -(alquilo C₁₋₆), -(haloalquilo C₁₋₆), un haluro (por ejemplo, F), un hidroxilo, -C(O)OR, -C(O)R, -(alcoxilo C₁₋₆), -NRR', -C(O)NRR', y un ciano, en los que cada aparición de R y R' se selecciona independientemente de H y -(alquilo C₁₋₆). En algunas realizaciones, el sustituyente se selecciona de -(alquilo C₁₋₆), -(haloalquilo C₁₋₆), un haluro (por ejemplo, F), un hidroxilo, -C(O)OR, -C(O)R, -(alcoxilo C₁₋₆), -NRR', -C(O)NRR', y un ciano, en los que cada aparición de R y R' se selecciona

independientemente de H y –(alquilo C₁₋₆).

Como se usa en el presente documento, cuando se indica que dos grupos están "ligados" o "unidos" para formar un "anillo", se debe entender que se forma un enlace entre los dos grupos y puede implicar el reemplazo de un átomo de hidrógeno en uno o ambos grupos con el enlace, formando así un anillo de carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo. El experto en la técnica reconocerá que dichos anillos pueden formarse y se forman fácilmente mediante reacciones químicas rutinarias. En algunas realizaciones, dichos anillos tienen de 3-7 miembros, por ejemplo, 5 o 6 miembros.

El experto en la técnica reconocerá que algunas estructuras químicas descritas en el presente documento pueden estar representadas en el documento por una o más de otras formas de resonancia; o pueden existir en una o más de otras formas tautoméricas, incluso cuando cinéticamente, el experto reconoce que dichas formas tautoméricas representan solo una porción muy pequeña de una muestra de dicho compuesto o compuestos. Dichos compuestos se contemplan claramente dentro del alcance de esta divulgación, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no se representan explícitamente en el presente documento.

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

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para proporcionar una dosificación de un compuesto o composición farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, una ave, un pez, o un anfibio, donde el método es de administración, por ejemplo, oral, subcutánea, intravenosa, intralinfática, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal,

intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, oncológica, neuro-otológica, intraocular, subconjuntival, mediante inyección en la cámara del ojo anterior, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intracistical, intrapleural, mediante irrigación en herida, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, 5 intrabronquial, intracapsular, intrameningea, mediante inhalación, mediante instilación endotraqueal o endobronquial, mediante instilación directa en cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, mediante irrigación de toracostomía, epidural, intratimpánica, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraóseo, mediante irrigación del hueso infectado, o mediante 10 aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. El método de administración puede variar dependiendo de diversos factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de enfermedad, la enfermedad involucrada, y la gravedad de la enfermedad.

Un "diagnóstico", como se usa en el presente documento, es un 15 compuesto, método, sistema, o dispositivo que ayuda a la identificación o caracterización de un estado de salud o patología. El diagnóstico puede ser utilizado en ensayos estándar como se conoce en la técnica.

El término "mamífero" se usa en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, incluye específicamente seres humanos, ganado, caballos, monos, perros, 20 gatos, ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, cabras, y primates no humanos, pero también incluye muchas otras especies.

Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable", "diluyente farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluyen cualquiera y cada uno de los disolventes, codisolventes, agentes de 25 complejación, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos o retardantes de la absorción y similares, que no sean biológica o de otra forma indeseables. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se 30 contempla su uso en composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse en las composiciones principios activos complementarios. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tal como los comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros de dichos compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la 35 inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se

describen, por ejemplo, en Gilman *et al.* (Eds.) (2010); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ª Ed., The McGraw-Hill Companies.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos proporcionados en el presente documento y, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. En la mayoría de los casos, los compuestos proporcionados en el presente documento son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Muchas de estas sales se conocen en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento WO 87/05297. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; particularmente se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina.

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto como se proporciona en el presente documento, o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos.

"Paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una

rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano, o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se
5 proporciona en el presente documento es una que es suficiente para conseguir el efecto fisiológico deseado y puede variar de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección, y la potencia del compuesto. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir uno o más de los compuestos de Fórmula I en combinación con uno o más agentes diferentes que son eficaces
10 para tratar las enfermedades y/o afecciones descritas en el presente documento. La combinación de compuestos puede ser una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos, cuando se administran en combinación, es mayor que el efecto
15 aditivo de los compuestos cuando se administran en solitario como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra mucho más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. Se apreciará que se pueden utilizar diferentes concentraciones para profilaxis que para el tratamiento de una enfermedad activa. Esta cantidad puede depender en forma adicional de la
20 altura, el peso, el sexo, la edad y el historial médico del paciente.

Un efecto terapéutico alivia, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la enfermedad.

"Tratar", "tratamiento" o "tratando", como se usan en el presente documento, se refieren a administrar un compuesto o composición farmacéutica
25 como se proporciona en el presente documento con fines terapéuticos. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece de una enfermedad, originando de esta forma un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como mejorar los síntomas existentes, mejorar las causadas metabólicas subyacentes de los síntomas, posponer o prevenir el
30 desarrollo adicional de un trastorno, y/o reducir la gravedad de los síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen.

"Morfea", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección de la piel donde aparecen parches decolorados y/o endurecidos en la piel (por ejemplo, una o más capas externas de la piel) resultantes de una
35 deposición excesiva de colágeno.

"Síndrome de Raynaud", como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad en la que ciertas partes del cuerpo (por ejemplo, los dedos de manos y/o pies) se sienten entumecidos y/o fríos en respuesta a diversos estímulos (por ejemplo, temperaturas frías y/o estrés) debido al estrechamiento arterial.

"Enfermedad de Darier", como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno autosómico dominante caracterizado por la aparición de parches oscuros con costras en la piel (por ejemplo, pápulas queratósicas, queratosis folicular o disqueratosis folicular) que pueden contener pus.

La "cicatrización de heridas", como se usa en el presente documento, se refiere a un proceso mediante el cual la piel y/u otro tejido corporal se repara a sí misma después de experimentar, por ejemplo, daño y/o trauma.

"Ictiosis", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de trastornos genéticos de la piel caracterizados por la presencia de piel seca, escamosa, agrietada, y/o escamada.

"Tendinopatía", como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad o trastorno de un tendón caracterizado por inflamación, deterioro, y/o lesión del tendón y/o tejido en contacto, cerca, o asociado con el tendón. La tendinopatía incluye, por ejemplo, inflamación del tendón (por ejemplo, tendinitis), degeneración no inflamatoria de, por ejemplo, la estructura y/o composición de un tendón (por ejemplo, tendinosis), inflamación del paratenón cerca o en contacto con un tendón (por ejemplo, paratenonitis), microtraumatismo del tendón, y rotura del tendón (por ejemplo, rotura aguda, crónica, parcial y/o completa). El término también abarca tenosinovitis, una tendinopatía del revestimiento externo del tendón que ocurre en ciertos tendones tales como los tendones flexores y el tendón de Aquiles. Los síntomas de tendinopatía incluyen dolor en reposo, a la palpación del tendón, y/o con el movimiento de, por ejemplo, el tendón, tejido, articulación, o hueso cerca o asociado con el tendón; rigidez articular; dificultad para moverse; debilidad de la articulación o los músculos que rodean el tendón; enrojecimiento de la piel cerca del tendón; hinchazón del tendón y/o del tejido cercano al tendón; y/o crepitación.

"Tendinosis", como se usa en el presente documento, se refiere a una lesión no inflamatoria del tendón caracterizada por una degeneración intratendinosa del tendón típicamente en forma de microdesgarros en el tejido dentro y alrededor del tendón causados por el uso excesivo, lo que lleva a un

aumento en la cantidad de células de reparación del tendón alrededor del área dañada. La degeneración del tendón es causada por el daño o la desorganización de las fibras de colágeno, las células, y los componentes vasculares del tendón, lo que puede reducir la resistencia a la tracción del tendón y puede provocar la ruptura del tendón si no se trata.

"Tendinitis", como se usa en el presente documento, se refiere a una lesión inflamatoria del tendón, caracterizada por una degeneración como la observada en la tendinosis, pero también acompañada de inflamación del tendón, rotura vascular y una respuesta de reparación inflamatoria. La tendinitis se asocia a menudo con proliferación fibroblástica y miofibroblástica, así como con hemorragia y tejido de granulación organizado. Generalmente, la tendinitis se refiere a la parte del cuerpo involucrada, tal como tendinitis de Aquiles (que afecta al tendón de Aquiles), o tendinitis rotuliana (también conocida como "rodilla de saltador", que afecta el tendón rotuliano), aunque hay ciertas excepciones, tal como epicondilitis lateral (también conocida como "codo de tenista", que afecta al tendón extensor radial del carpo corto). Los síntomas pueden variar desde molestias o dolores y rigidez local hasta una sensación de ardor que rodea toda la articulación alrededor del tendón inflamado. En algunos casos, la tendinitis se caracteriza por hinchazón, a veces acompañada de calor y enrojecimiento; también puede haber nudos visibles alrededor de la articulación. Para muchos pacientes, el dolor suele empeorar durante y después de la actividad, y el tendón y el área de la articulación pueden volverse más rígidos al día siguiente a medida que los músculos se tensan por el movimiento del tendón.

"Psoriasis", como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad autoinmunitaria en la que se acumulan células de la piel y hace que aparezcan parches rojos, escamosos y elevados en la piel.

"Dermatitis" (también conocida como eccema), como se usa en el presente documento, se refiere a la inflamación genérica de la piel. Los tipos específicos de dermatitis incluyen dermatitis atópica, de contacto, numular, fotoinducida, y por estasis. Estas enfermedades se caracterizan por picazón, piel enrojecida, y sarpullido.

"Elución del fármaco" y/o liberación controlada, como se usan en el presente documento, se refieren a cualquiera y todos los mecanismos, por ejemplo, difusión, migración, permeación, y/o desorción por los cuales el fármaco

o fármacos incorporados en el material de elución de fármacos pasan de los mismos con el tiempo al tejido corporal circundante.

"Material de elución de fármaco" y/o material de liberación controlada, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier material natural,
5 sintético o semisintético capaz de adquirir y conservar una forma o configuración deseada y en el que se pueden incorporar uno o más fármacos y de los cuales el fármaco o fármacos incorporados son capaces de eluir con el tiempo.

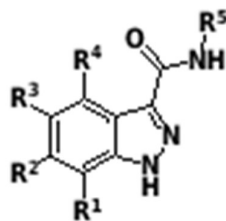
"Fármaco eluible", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier fármaco o combinación de fármacos que tenga la capacidad de pasar
10 con el tiempo del material de elución de fármaco en el que se incorpora a las áreas circundantes del cuerpo.

Compuestos

Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento pueden usarse como agentes antiproliferativos, por ejemplo, agentes
15 anticancerígenos y antiangiogénicos, y/o como inhibidores de la ruta de señalización de Wnt, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con señalización de Wnt aberrante. Además, los compuestos se pueden utilizar como inhibidores de una o más cinasas, receptores de cinasa, o complejos de cinasas. Dichos compuestos y
20 composiciones también son útiles para controlar la proliferación, la diferenciación, y/o la apoptosis.

Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento pueden usarse para inhibir DYRK1A para tratar un trastorno o enfermedad en la que está implicada la sobreexpresión de DYRK1A, tal como
25 enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo-17 (FTDP-17), demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y enfermedades adicionales con neurodegeneración pronunciada tal como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple;
30 enfermedades y trastornos asociados con lesiones cerebrales adquiridas tales como encefalopatía traumática crónica, lesión cerebral traumática, tumor, e ictus.

Algunas realizaciones de la presente divulgación incluyen compuestos de
Fórmula I:



I

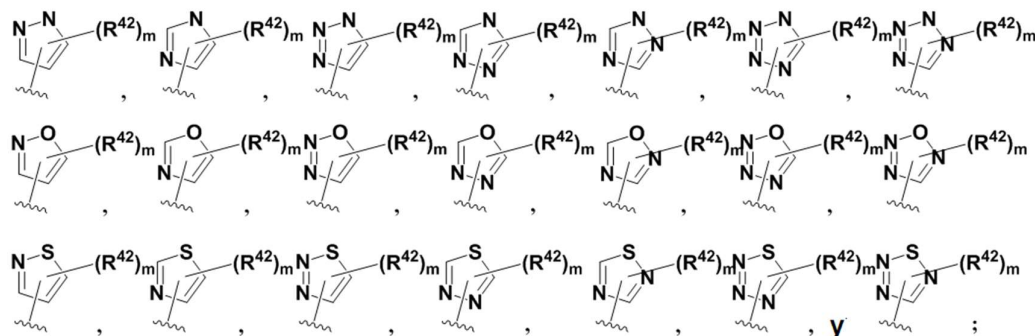
o sales, sales farmacéuticamente aceptables, o profármacos de los mismos.

En algunas realizaciones, R^1 , R^2 , y R^4 se seleccionan
5 independientemente del grupo que consiste en H y haluro.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros
10 opcionalmente sustituido con 1-4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1) R^{42} ;

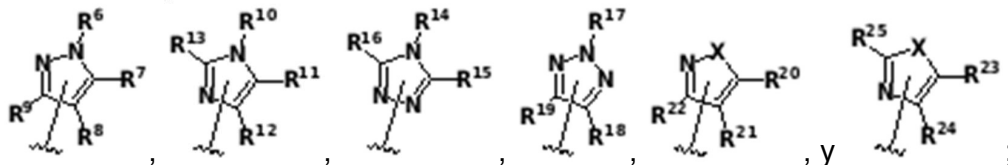
En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en: furanilo opcionalmente sustituido con 1-4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1) R^{42} , tiofenilo opcionalmente sustituido con 1-4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1) R^{42} , pirrolilo opcionalmente sustituido con 1-4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1) R^{42} ,



15

donde cada m es independientemente de 1 a 4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1).

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



20

donde cada uno de R^6 - R^{25} es, independientemente, un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento o un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol; donde solo uno de R^6 - R^9 (cuando está presente)

- es un enlace, solo uno de R¹⁰-R¹³ (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R¹⁴-R¹⁶ (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R¹⁷-R¹⁹ (cuando está presente) es un enlace, solo uno de R²⁰-R²² es un enlace, y solo uno de R²³-R²⁵ (cuando está presente) es un enlace; para fines de aclaración, uno cualquiera
- 5 de los átomos de nitrógeno unidos a R⁶, R¹⁰, R¹⁴, o R¹⁷ puede servir como el punto de unión de R³ al anillo de indazol; asimismo, uno cualquiera de los átomos de carbono unidos a R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ puede servir como el punto de unión de R³ al anillo de indazol.
- En alguna realización, -(alquileo C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con
- 10 uno o más sustituyentes como se define en cualquier parte en el presente documento.
- En alguna realización, -(alquileo C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con uno o más haluros (por ejemplo, F, Cl, Br, I) o uno o más -(alquilo C₁₋₃) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C₂₋₃, 1-2, 1).
- 15 En alguna realización, -(alquileo C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con uno o más haluros (por ejemplo, F, Cl, Br, I) y uno o más -(alquilo C₁₋₃) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C₂₋₃, 1-2, 1).
- En alguna realización, -(alquileo C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con uno o más F o uno o más Me.
- 20 En alguna realización, -(alquileo C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con uno o más F y uno o más Me.
- En alguna realización, -(alquileo C₁₋₄) es -CH₂-.
- En alguna realización, -(alquileo C₁₋₄) es -CH₂CH₂-.
- En alguna realización, -(alquileo C₁₋₄) es -CH₂CH₂CH₂-.
- 25 En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, -(alqueno C₂₋₉) sin sustituir, -(alquino C₂₋₉) sin sustituir, -(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, -heteroarilo sustituido con 1-4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1) R²⁶, un -(alquileo C₁₋₄)_pheterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3,
- 30 1-2, 1) R²⁷, un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R²⁷, -(alquileo C₁₋₄)_pcarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R²⁸, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R²⁹; donde cada -(alquileo C₁₋₄) está sustituido,
- 35 independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en

cualquier parte en el presente documento.

En otra realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –heteroarilo sustituido con 1-4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1) R²⁶, un –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R²⁷, un –heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R²⁷, –(alquilenilo C₁₋₄)_pcarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R²⁸, y –arilo opcionalmente sustituido con 1-5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R²⁹; donde cada –(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³⁰, y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³¹; donde –(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, R⁷, R⁸, y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquilenilo C₁₋₄)_pOH, y –(alquilenilo C₁₋₄)_pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R²⁷; donde cada –(alquilenilo C₁₋₄) está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, uno de R⁶ y R⁷, R⁷ y R⁸, o R⁸ y R⁹ se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³³.

En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ se toman juntos para formar un anillo

que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{32} y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{33} .

5 En algunas realizaciones, R^7 y R^8 se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{32} y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{33} .

10 En algunas realizaciones, R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{32} y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{33} .

15 En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-9}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-9}) sin sustituir, –(haloalquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquileo C_{1-4}) heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{30} , y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{31} ; donde –(alquileo C_{1-4}) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, R^{11} , R^{12} , y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), –(alquilo C_{1-9}) sin sustituir, –(alquenilo C_{2-9}) sin sustituir, –(alquinilo C_{2-9}) sin sustituir, y –(haloalquilo C_{1-9}) sin sustituir.

30 En algunas realizaciones, uno de R^{10} y R^{11} , R^{11} y R^{12} , o R^{13} y R^{10} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{32} y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{33} .

35 En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{32} y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8,

1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³³.

En algunas realizaciones, R¹¹ y R¹² se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³² y –
5 carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³³.

En algunas realizaciones, R¹³ y R¹⁰ se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³² y –
10 carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³³.

En algunas realizaciones, R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquileo C₁₋₄)_p heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³⁰, y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³¹; donde –(alquileo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir.

En algunas realizaciones, uno de R¹⁴ y R¹⁵ o R¹⁶ y R¹⁴ se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³².

En algunas realizaciones, R¹⁴ y R¹⁵ se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³².

En algunas realizaciones, R¹⁶ y R¹⁴ se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³².

En algunas realizaciones, R¹⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquileo C₁₋
35

4)pheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³⁰, y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³¹; donde –(alquileo C₁₋₄) está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en
5 cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir.

10 En algunas realizaciones, R¹⁸ y R¹⁹ se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³³.

15 En algunas realizaciones, R²⁰, R²¹, y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), –(alquilo C₁₋₉) sin sustituir, –(alquenilo C₂₋₉) sin sustituir, –(alquinilo C₂₋₉) sin sustituir, y –(haloalquilo C₁₋₉) sin sustituir.

20 En algunas realizaciones, uno de R²⁰ y R²¹ o R²¹ y R²² se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³³.

25 En algunas realizaciones, R²⁰ y R²¹ se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³³.

30 En algunas realizaciones, R²¹ y R²² se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³² y –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R³³.

35 En algunas realizaciones, R²³, R²⁴, y R²⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br,

I), $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, y $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^{23} y R^{24} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en $-\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{32} y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{33} .

En algunas realizaciones, cada R^{26} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-\text{OR}^{34}$, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})_p\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{35} , y $-\text{O}(\text{alquilenilo } C_{1-4})_p\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{36} ; donde cada $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})$ está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, cada R^{27} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{28} .

En algunas realizaciones, cada R^{27} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{28} , y $-\text{arilo}$ opcionalmente sustituido con 1-5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{46} ;

En algunas realizaciones, cada R^{28} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-\text{OR}^{38}$, $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, y $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})_p\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{37} ; donde $-(\text{alquilenilo } C_{1-4})$ está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, cada R^{29} se selecciona independientemente del

grupo que consiste en haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-OR^{38}$, $-(alquilo\ C_{1-9})$ sin sustituir, $-(alquenilo\ C_{2-9})$ sin sustituir, $-(alquinilo\ C_{2-9})$ sin sustituir, $-(haloalquilo\ C_{1-9})$ sin sustituir, $-(alquilenio\ C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39} , $-NH$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} , y $-O$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} ; donde $-(alquilenio\ C_{1-4})$ está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, cada R^{29} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-OR^{38}$, $-(alquilo\ C_{1-9})$ sin sustituir, $-(alquenilo\ C_{2-9})$ sin sustituir, $-(alquinilo\ C_{2-9})$ sin sustituir, $-(haloalquilo\ C_{1-9})$ sin sustituir, $-(alquilenio\ C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39} , $-NH$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} , y $-O(alquilenio\ C_{1-4})_p$ heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} ; donde $-(alquilenio\ C_{1-4})$ está sustituido opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, cada R^{30} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(alquilo\ C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(alquenilo\ C_{2-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(alquinilo\ C_{2-4})$ (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(haloalquilo\ C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y $-CN$.

En algunas realizaciones, cada R^{31} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(alquilo\ C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(alquenilo\ C_{2-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(alquinilo\ C_{2-4})$ (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(haloalquilo\ C_{1-4})$ sin sustituir, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y $-CN$.

En algunas realizaciones, cada R^{32} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(alquilo\ C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(alquenilo\ C_{2-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(alquinilo\ C_{2-4})$ (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(haloalquilo\ C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl,

Br, I), y –CN.

En algunas realizaciones, cada R^{33} se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –
 5 (alquinilo C_{2-4}) (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y –CN.

En algunas realizaciones, cada R^{34} se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3,
 10 1-3, 1-2, 1), –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –(alquinilo C_{2-4}) (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), y –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1).

En algunas realizaciones, cada R^{35} se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3,
 15 1-3, 1-2, 1), –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –(alquinilo C_{2-4}) (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y –CN.

En algunas realizaciones, cada R^{36} se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3,
 20 1-3, 1-2, 1), –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –(alquinilo C_{2-4}) (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y –CN.

En algunas realizaciones, cada R^{37} se selecciona independientemente del grupo que consiste en –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3,
 25 1-3, 1-2, 1), –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –(alquinilo C_{2-4}) (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl,
 30 Br, I), y –CN.

En algunas realizaciones, cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), –(alquenilo C_{2-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), –
 35 (alquinilo C_{2-4}) (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), y –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1).

En algunas realizaciones, cada R^{39} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{alquilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{alquenilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ (por ejemplo, $\text{alquinilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{haloalquilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y $-\text{CN}$.

En algunas realizaciones, cada R^{40} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{alquilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{alquenilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ (por ejemplo, $\text{alquinilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{haloalquilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y $-\text{CN}$.

En algunas realizaciones, cada R^{41} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y $-(\text{alquilo } C_{1-9})$.

En algunas realizaciones, cada R^{42} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-(\text{alquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquenilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-9})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-9})$ sin sustituir, $-(\text{alquilenio } C_{1-4})_p\text{OH}$, $-(\text{alquilenio } C_{1-4})_p\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{30} , y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{31} ; donde cada $-(\text{alquilenio } C_{1-4})$ está sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, dos grupos R^{42} adyacentes se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en $-\text{heterociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{32} y $-\text{carbociclilo}$ opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{33} .

En algunas realizaciones, cada R^{43} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{alquilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{alquenilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ (por ejemplo, $\text{alquinilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, $\text{haloalquilo } C_{2-4}$, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y $-\text{CN}$.

En algunas realizaciones, cada R^{44} se selecciona independientemente del

grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir, $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y $-\text{CN}$.

- 5 En algunas realizaciones, cada R^{45} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y $-\text{CN}$.

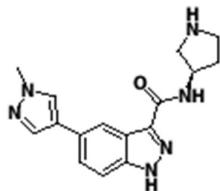
- 10 En algunas realizaciones, cada R^{46} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{alquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), $-(\text{alquenilo } C_{2-4})$ sin sustituir (por ejemplo, alquenilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{alquinilo } C_{2-4})$ (por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3), $-(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-4} , 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), y $-\text{CN}$.

En algunas realizaciones, cada X es O o S.

En algunas realizaciones, cada p es independientemente 0 o 1.

En algunas realizaciones, cada m es independientemente de 1 a 4.

- 20 En algunas realizaciones, se da la condición de que la Fórmula I no sea una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

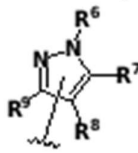


En algunas realizaciones, R^1 , R^2 y R^4 son H.

En algunas realizaciones, R^1 y R^4 son H, y R^2 es F.

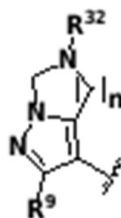
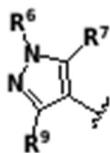
- 25 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son H, y R^4 es F.

En algunas realizaciones, R^2 y R^4 son H, y R^1 es F.



En algunas realizaciones, R^3 es

En ciertas realizaciones, R^8 es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol, es decir, R^3 tiene la siguiente fórmula:



En algunas realizaciones, R³ es y n es de 1 a 3.

En algunas realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, –(alquilo C₁₋₃) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C₂₋₃, 1-2, 1), –(haloalquilo C₁₋₂) sin sustituir, y –(carbociclilo C₃₋₄) opcionalmente sustituido con 1-2 R³¹.

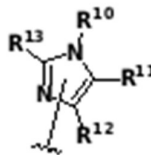
En algunas realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, –CF₃, y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R³¹.

En algunas realizaciones, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, haluro, –(alquilo C₁₋₂) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C₁), y –(haloalquilo C₁₋₂) sin sustituir.

En algunas realizaciones, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo, y –CF₃.

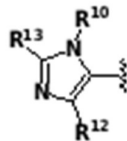
En algunas realizaciones, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y haluro.

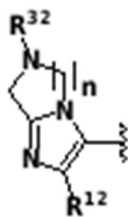
En algunas realizaciones, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y F.



En algunas realizaciones, R³ es

En ciertas realizaciones, R¹¹ es un enlace sencillo que conecta R³ al anillo de indazol, es decir, R³ tiene la siguiente fórmula:





En algunas realizaciones, R^3 es y n es de 1 a 3.

En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, $-(\text{alquilo } C_{1-3})$ sin sustituir, $-(\text{haloalquilo } C_{1-2})$ sin sustituir, y $-(\text{carbociclilo } C_{3-4})$ opcionalmente sustituido con 1-2 R^{31} .

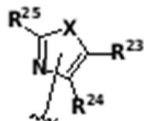
5 En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, $-\text{CF}_3$, y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{31} .

En algunas realizaciones, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H y haluro.

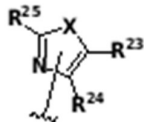
10 En algunas realizaciones, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H y F.

En algunas realizaciones, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, haluro, $-(\text{alquilo } C_{1-2})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_1), y $-(\text{haloalquilo } C_{1-2})$ sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_1).

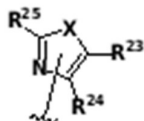
15 En algunas realizaciones, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo, y $-\text{CF}_3$.



En algunas realizaciones, R^3 es .

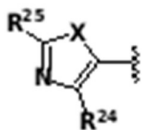


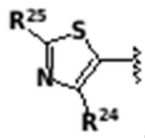
En algunas realizaciones, R^3 es y X es S.



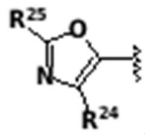
En algunas realizaciones, R^3 es y X es O.

20 En ciertas realizaciones, R^{23} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol, es decir, R^3 tiene la siguiente fórmula:





En algunas realizaciones, R^3 es



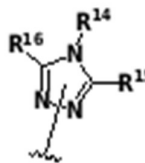
En algunas realizaciones, R^3 es

En algunas realizaciones, R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H y haluro.

5 En algunas realizaciones, R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H y F.

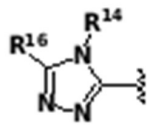
En algunas realizaciones, R^{25} se selecciona del grupo que consiste en H, haluro, $-(\text{alquilo } C_{1-2})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_1), y $-(\text{haloalquilo } C_{1-2})$ sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_1).

10 En algunas realizaciones, R^{25} se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo, y $-\text{CF}_3$.

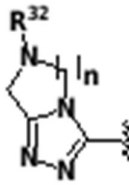


En algunas realizaciones, R^3 es

En ciertas realizaciones, R^{15} es un enlace sencillo que conecta R^3 al anillo de indazol, es decir, R^3 tiene la siguiente fórmula:



15



En algunas realizaciones, R^3 es y n es de 1 a 3.

En algunas realizaciones, R^{14} se selecciona del grupo que consiste en H, $-(\text{alquilo } C_{1-3})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo $C_{2-3, 1-2, 1}$), $-(\text{haloalquilo } C_{1-2})$ sin sustituir, y $-(\text{carbociclilo } C_{3-4})$ opcionalmente sustituido con 1-2 R^{31} .

20 En algunas realizaciones, R^{14} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, $-\text{CF}_3$, y ciclopilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{31} .

En algunas realizaciones, R^{16} se selecciona del grupo que consiste en H, haluro, $-(\text{alquilo } C_{1-2})$ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_1), y $-(\text{haloalquilo } C_{1-2})$

sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C₁).

En algunas realizaciones, R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo, y –CF₃.

En algunas realizaciones, R³¹ se selecciona del grupo que consiste en
5 haluro, –(alquilo C₁₋₃) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-3, 1-2, 1}), y –(haloalquilo C₁₋₂) sin sustituir.

En algunas realizaciones, R³¹ se selecciona del grupo que consiste en F, metilo, y –CF₃.

En algunas realizaciones, R³² se selecciona del grupo que consiste en H
10 y –(alquilo C₁₋₂) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C₁).

En algunas realizaciones, R³² se selecciona del grupo que consiste en H y metilo.

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en –
(alquilo C₁₋₅) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-5, 3-5, 4-5, 2-4, 3-4, 2-3, 1-4, 1-3, 1-2, 1}), –
15 (haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, –heteroarilo sustituido con 1-2 R²⁶, un –(alquilenos C₁₋₄)_pheterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁷, un –
heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁷, –(alquilenos C₁₋₄)_pcarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R²⁸, y –arilo opcionalmente
sustituido con 1-2 R²⁹; donde cada –(alquilenos C₁₋₄) está sustituido,
20 independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en –
(alquilo C₁₋₅) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-5, 3-5, 4-5, 2-4, 3-4, 2-3, 1-4, 1-3, 1-2, 1}), –
(haloalquilo C₁₋₄) sin sustituir, –heteroarilo sustituido con 1-2 R²⁶, un –(alquilenos C₁₋₄)_pheterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3
25 R²⁷, un –heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁷, –
(alquilenos C₁₋₄)_pcarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R²⁸, y –arilo
opcionalmente sustituido con 1-2 R²⁹; donde cada –(alquilenos C₁₋₄) está
sustituido, independientemente, opcionalmente con un sustituyente como se
30 define en cualquier parte en el presente documento.

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en –
(alquilo C₁₋₄) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-4, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1}) y –(fluoroalquilo C₁₋₃) sin sustituir (por ejemplo, fluoroalquilo C_{2-3, 1-2, 1}).

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en –
35 piridinilo sustituido con 1 R²⁶ y –tiazolilo sustituido con 1 R²⁶.

En algunas realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en un –heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-2 R^{27} y un –heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1 R^{27} .

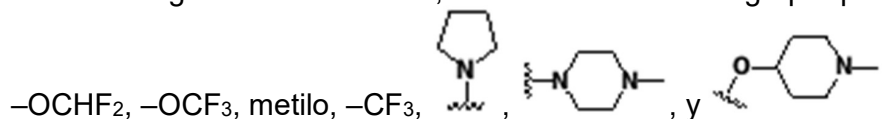
En algunas realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en un
5 –heterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 R^{27} y un –heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1 R^{27} .

En algunas realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en –carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{28} y – CH_2 carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{28} .

10 En algunas realizaciones, R^5 es –fenilo sustituido con 1-2 R^{29} .

En algunas realizaciones, R^{26} se selecciona del grupo que consiste en haluro, –O(fluoroalquilo C_{1-2}), –(alquilo C_{1-3}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo $C_{2-3, 1-2, 1}$), –(fluoroalquilo C_{1-3}) sin sustituir (por ejemplo, fluoroalquilo $C_{2-3, 1-2, 1}$), –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{35} , y –Oheterociclilo
15 opcionalmente sustituido con 1-2 R^{36} .

En algunas realizaciones, R^{26} se selecciona del grupo que consiste en F,

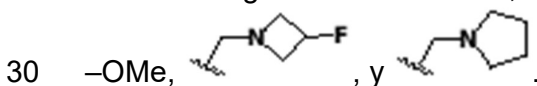


En algunas realizaciones, R^{27} se selecciona del grupo que consiste en haluro, –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo $C_{2-4, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1}$), –(haloalquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo $C_{2-4, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1}$), y –(carbociclilo C_{3-4}) opcionalmente sustituido con 1-2 R^{28} .
20

En algunas realizaciones, R^{27} se selecciona del grupo que consiste en F, –(alquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo $C_{2-4, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1}$), –(fluoroalquilo C_{1-4}) sin sustituir (por ejemplo, fluoroalquilo $C_{2-4, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1}$), y –ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^{28} se selecciona del grupo que consiste en haluro, –O(alquilo C_{1-3}) (por ejemplo, alquilo $C_{2-3, 1-2, 1}$), –(alquilo C_{1-3}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo $C_{2-3, 1-2, 1}$), –(haloalquilo C_{1-3}) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo $C_{2-3, 1-2, 1}$), y – CH_2 heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{37} .
25

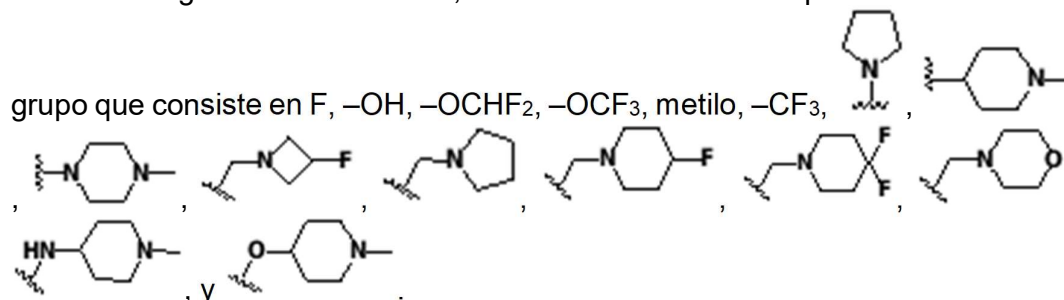
En algunas realizaciones, R^{28} se selecciona del grupo que consiste en F,



En algunas realizaciones, R^{29} se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –OH, –O(haloalquilo C_{1-3}) (por ejemplo, haloalquilo $C_{2-3, 1-2, 1}$), –(alquilo C_{1-3}) sin sustituir (por ejemplo, alquilo $C_{2-3, 1-2, 1}$), –(haloalquilo

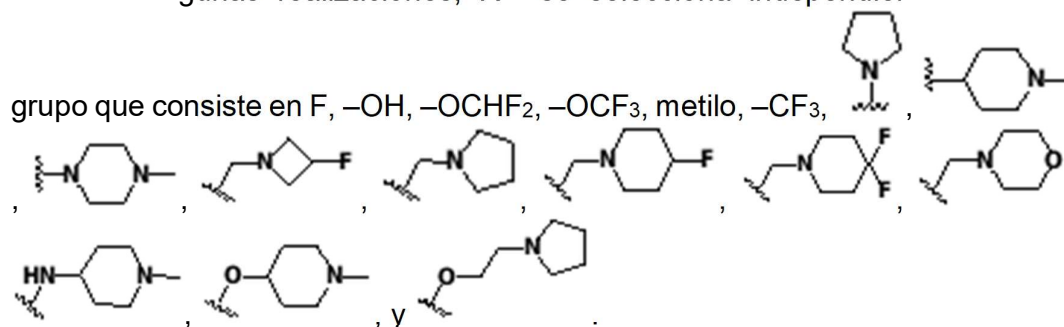
C₁₋₃) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-3, 1-2, 1}), –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R³⁹, –CH₂heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R³⁹, –NHheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R⁴⁰, y –Oheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R⁴⁰.

5 En algunas realizaciones, R²⁹ se selecciona independientemente del



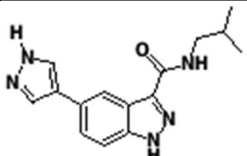
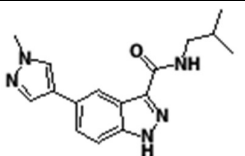
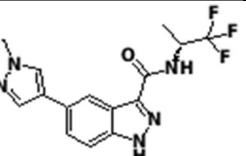
10 En algunas realizaciones, R²⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, –OH, –O(haloalquilo C₁₋₃) (por ejemplo, haloalquilo C_{2-3, 1-2, 1}), –(alquilo C₁₋₃) sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{2-3, 1-2, 1}), –(haloalquilo C₁₋₃) sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo C_{2-3, 1-2, 1}), –heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R³⁹, –CH₂heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R³⁹, –NHheterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R⁴⁰, y –O(alquilenos C₁₋₄)heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R⁴⁰.

15 En algunas realizaciones, R²⁹ se selecciona independientemente del



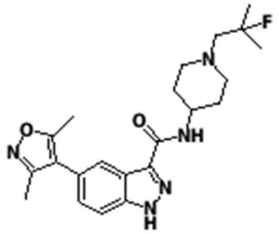
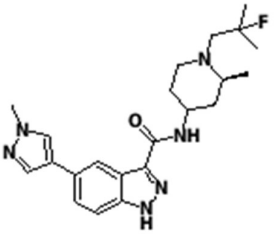
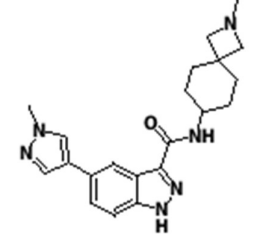
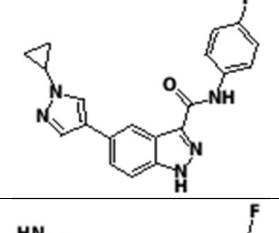
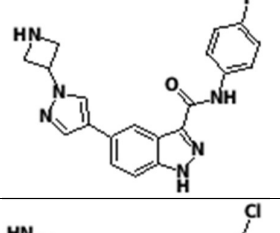
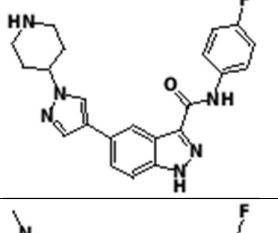
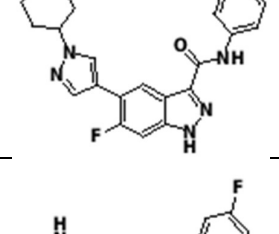
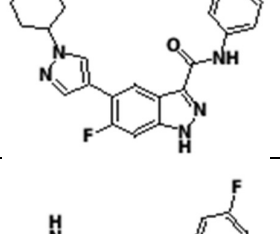
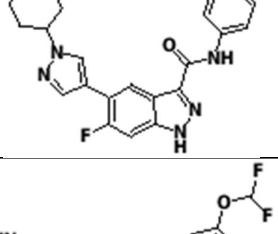
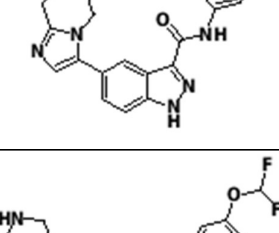
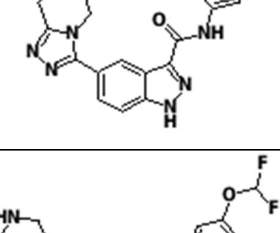
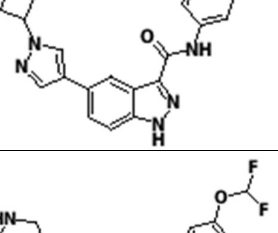
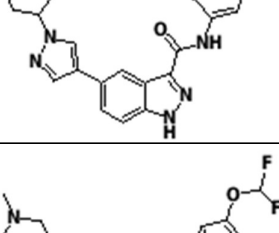
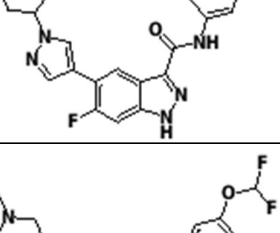
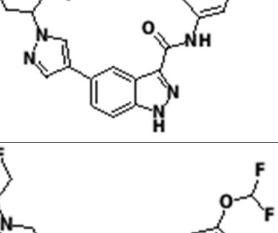
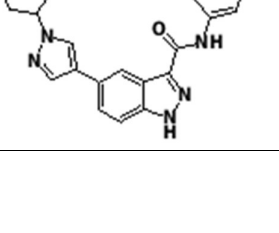
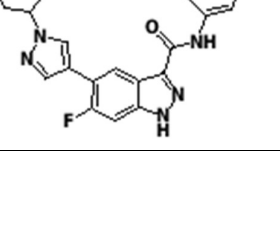
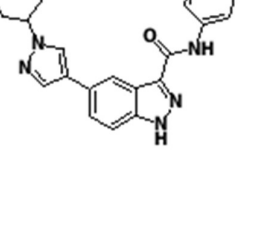
20 Se muestran compuestos ilustrativos de Fórmula (I) en la Tabla 1.

Tabla 1.

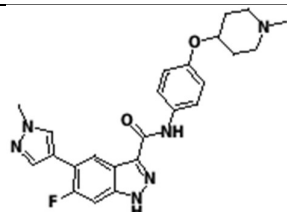
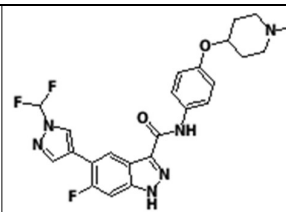
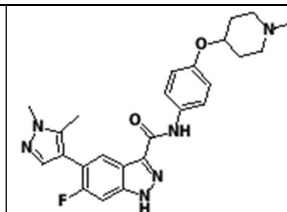
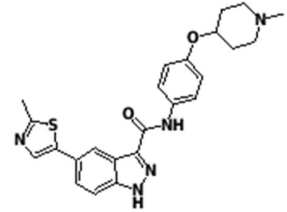
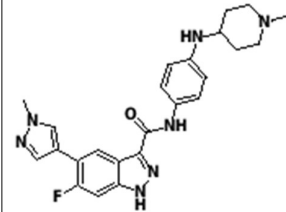
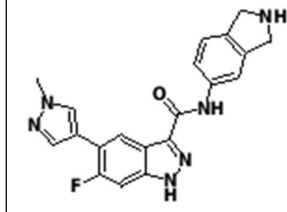
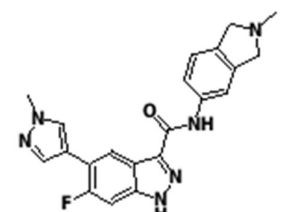
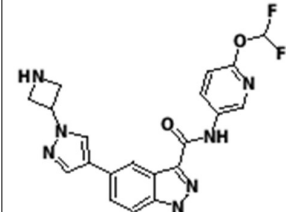
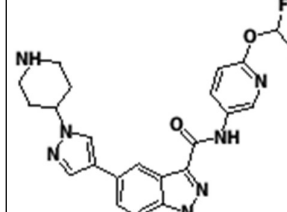
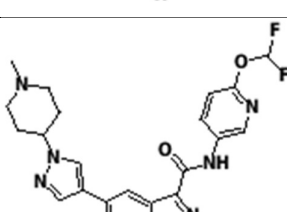
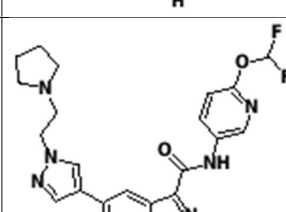
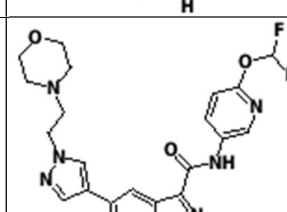
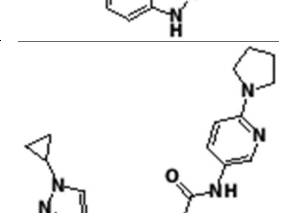
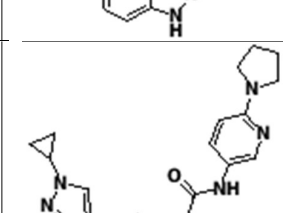
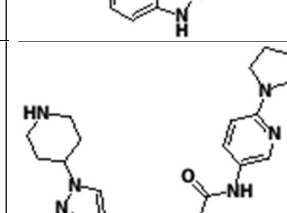
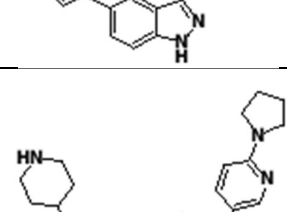
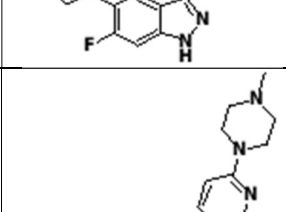
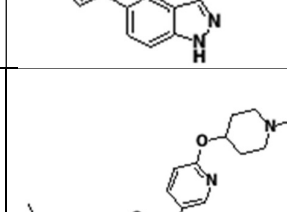
1		2		3	
---	---	---	---	---	---

4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	

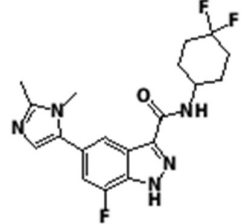
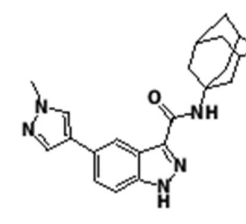
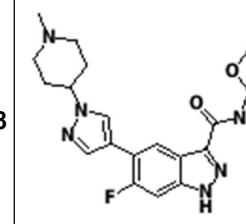
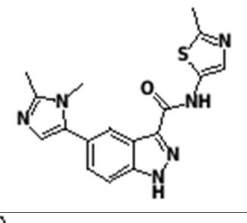
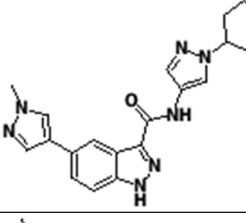
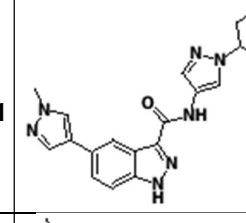
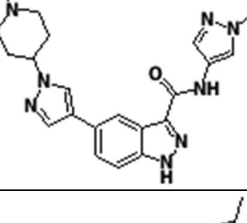
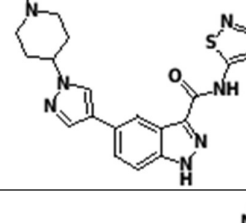
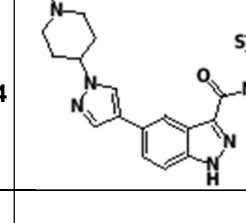
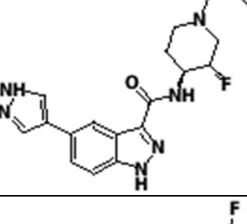
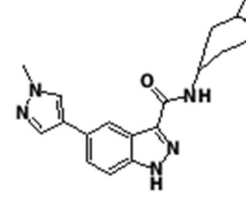
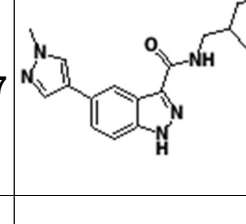
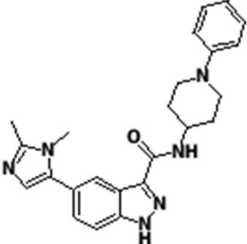
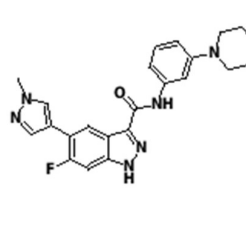
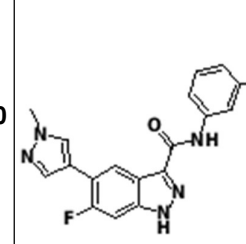
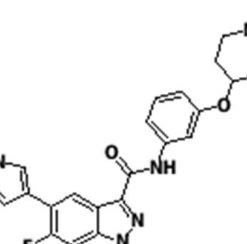
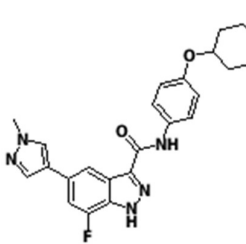
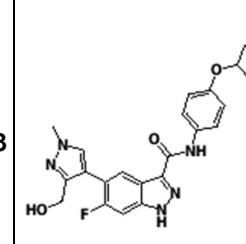
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	

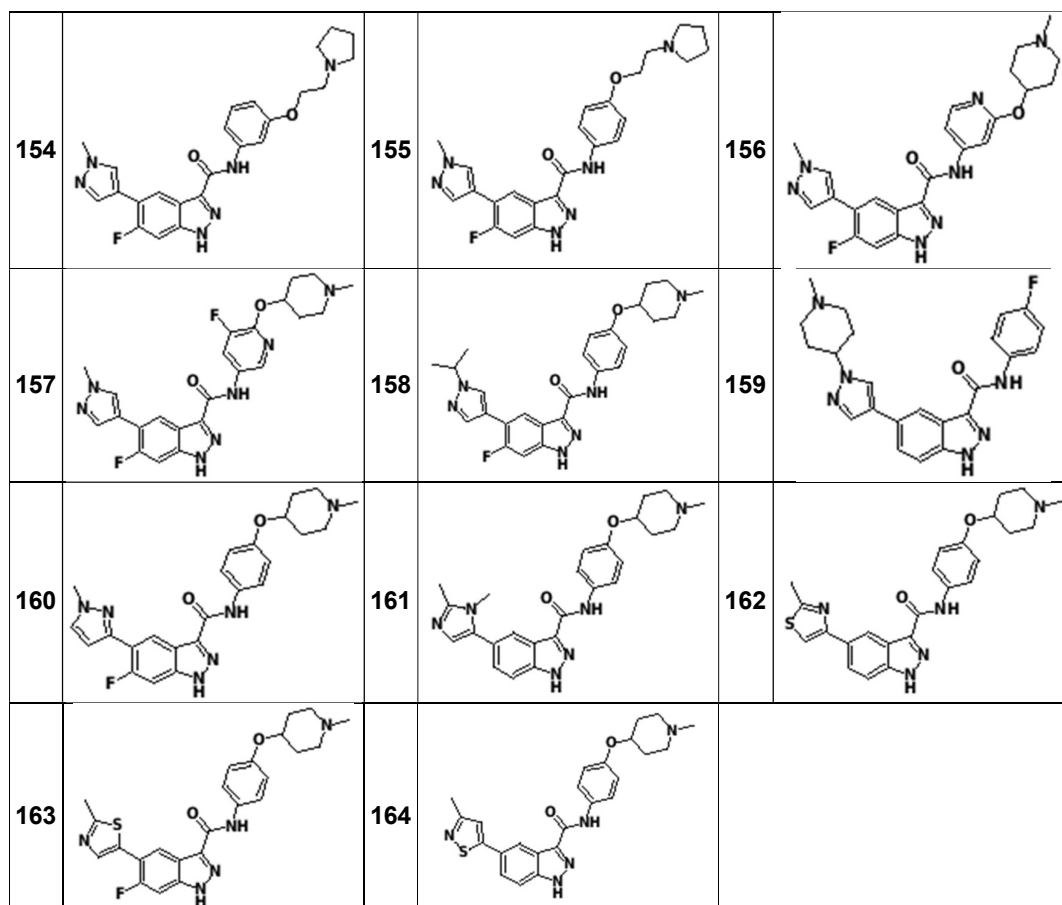
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	

79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	

115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	

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



Administración y composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones incluyen la administración de los compuestos descritos en el presente documento como composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de indazol-3-carboxamida, o su enantiómero, diastereoisómero o tautómero correspondiente, o sal farmacéuticamente aceptable; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen además la administración de los compuestos de esta invención en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con otros agentes conocidos.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden tratarse con una combinación de un compuesto de Fórmula (I) y otro agente activo son cáncer colorrectal, cáncer de ovario, inflamación crónica, retinopatía diabética, fibrosis

pulmonar, y osteoartritis. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con uno o más compuestos quimioterapéuticos.

En algunas realizaciones, el cáncer colorrectal puede tratarse con una combinación de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de los siguientes fármacos: 5-Fluorouracilo (5-FU), que pueden administrarse con el fármaco tipo vitamina, leucovorina (también denominado ácido folínico); capecitabina (XELODA®), irinotecán (CAMPOSTAR®), oxaliplatino (ELOXATIN®). Los ejemplos de combinaciones de estos fármacos que pueden combinarse adicionalmente con un compuesto de Fórmula (I) son FOLFOX (5-FU, leucovorina, y oxaliplatino), FOLFIRI (5-FU, leucovorina, e irinotecán), FOLFOXIRI (leucovorina, 5-FU, oxaliplatino, e irinotecán) y CapeOx (Capecitabina y oxaliplatino). Para el cáncer colorrectal, se puede administrar la quimio con 5-FU o capecitabina combinada con radiación, antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante).

En algunas realizaciones, el cáncer de ovario puede tratarse con una combinación de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de los siguientes fármacos: topotecán, doxorubicina liposomal (DOXIL®), gemcitabina (GEMZAR®), ciclofosfamida (CYTOXAN®), vinorelbina (NAVELBINE®), ifosfamida (IFEX®), etopósido (VP-16), altretamina (HEXALEN®), capecitabina (XELODA®), irinotecán (CPT-11, CAMPTOSAR®), melfalán, Pemetrexed (ALIMTA®) y paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel, ABRAXANE®). Los ejemplos de combinaciones de estos fármacos que pueden combinarse adicionalmente con un compuesto de Fórmula (I) son TIP (paclitaxel [Taxol], ifosfamida, y cisplatino), VeIP (vinblastina, ifosfamida, y cisplatino) y VIP (etopósido [VP-16], ifosfamida, y cisplatino).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se puede utilizar para tratar cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: (a) Terapia hormonal tal como inhibidores de aromatasa, análogos e inhibidores de LHRH [hormona de liberación de hormona luteinizante], y otros; (b) Procedimientos de ablación o embolización tal como ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación con etanol (alcohol), termoterapia de microondas y criocirugía (crioterapia); (c) Quimioterapia utilizando agentes de alquilación tal como cisplatino y carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo y ifosfamida; (d) Quimioterapia utilizando antimetabolitos tales como azatioprina y mercaptopurina; (e) Quimioterapia

utilizando alcaloides y terpenoides vegetales tales como alcaloides (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina) y taxanos; (f) Quimioterapia utilizando podofilotoxina, etopósido, tenipósido y docetaxel; (g) Quimioterapia utilizando inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, y tenipósido; (h) Quimioterapia utilizando antibióticos citotóxicos tales como actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina y mitomicina; (i) Quimioterapia usando inhibidores de tirosina cinasa tal como mesilato de imatinib (GLEEVEC®, también conocido como STI-571), Gefitinib (Iressa, también conocido como ZD1839), Erlotinib (comercializado como TARCEVA®), Bortezomib (VELCADE®), tamoxifeno, tofacitinib, crizotinib, inhibidores de Bcl-2 (por ejemplo, obatoclax en ensayos clínicos, ABT-263, y gosipol), inhibidores de PARP (por ejemplo, Iniparib, Olaparib en ensayos clínicos), inhibidores de PI3K (por ejemplo, perifosina en ensayo de fase III), inhibidores del receptor 2 de VEGF (por ejemplo, Apatinib), AN-152, (AEZS-108), inhibidores de Braf (por ejemplo, vemurafenib, dabrafenib y LGX818), inhibidores de MEK (por ejemplo, trametinib y MEK162), inhibidores de CDK, (por ejemplo, PD-0332991), salinomicina y Sorafenib; (j) Quimioterapia usando anticuerpos monoclonales tales como Rituximab (comercializado como MABTHERA® o RITUXAN®), Trastuzumab (Herceptina también conocida como ErbB2), Cetuximab (comercializado como ERBITUX®), y Bevacizumab (comercializado como AVASTIN®); y (k) radioterapia.

En algunas realizaciones, la retinopatía diabética se puede tratar con una combinación de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de los siguientes complementos naturales: arándano, rusco, ginkgo, extracto de semilla de uva, y Pycnogenol (corteza de pino).

En algunas realizaciones, la fibrosis pulmonar idiopática/fibrosis pulmonar se puede tratar con una combinación de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de los siguientes fármacos: pirfenidona (la pirfenidona se aprobó para su uso en 2011 en Europa bajo la marca comercial Esbriet®), prednisona, azatioprina, N-acetilcisteína, interferón-γ 1b, bosentán (bosentán está siendo estudiado actualmente en pacientes con IPF, [*The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2011), 184(1), 92-9]), Nintedanib (BIBF 1120 y Vargatef), QAX576 [*British Journal of Pharmacology* (2011), 163(1), 141–172], y agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides.

En algunas realizaciones, se puede usar un compuesto de Fórmula (I) para tratar la fibrosis pulmonar idiopática/fibrosis pulmonar en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: oxigenoterapia, rehabilitación pulmonar y cirugía.

- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se puede utilizar para tratar osteoartritis en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: **(a)** fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, naproxeno, aspirina y acetaminofeno; **(b)** terapia física; **(c)** inyecciones de medicamentos corticoesteroides; **(d)** inyecciones de derivados
10 de ácido hialurónico (por ejemplo Hyalgan, Synvisc); **(e)** narcóticos, tipo codeína; **(f)** en combinación con aparatos ortopédicos y plantillas para zapatos o cualquier aparato que pueda inmovilizar o soportar la articulación para ayudar a mantener presión fuera de la misma (por ejemplo, férulas, aparatos ortopédicos, plantillas para zapatos u otros dispositivos médicos); **(g)** realineación de huesos
15 (osteotomía); **(h)** reemplazo de articulaciones (artroplastia); y **(i)** en combinación con una clase de dolor crónico.

- En algunas realizaciones, la degeneración macular se puede tratar con una combinación de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de los siguientes fármacos: Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®), Pegaptanib
20 (Macugen), Aflibercept (Eylea®), verteporfin (Visudyne®) junto con terapia fotodinámica (PDT) o con cualquiera de los siguientes métodos: **(a)** junto con láser para destruir vasos sanguíneos anormales (fotocoagulación); y **(b)** junto con ingesta aumentada de vitaminas antioxidantes y cinc.

- En algunas realizaciones, la retinitis pigmentosa se puede tratar con una
25 combinación de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de los siguientes fármacos: UF-021 (Ocuseva™), palmitato de vitamina A o picacurina o con cualquiera de los siguientes métodos: **(a)** con el implante de retina Argus® II; y **(b)** con terapia de células madre y/o génica.

- La administración de los compuestos divulgados en el presente
30 documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede ser a través de cualquiera de los modos de administración aceptados, incluyendo, pero sin limitación, por vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, oncológica, neuro-otológica, intraocular, subconjuntival, mediante inyección en la
35 cámara del ojo anterior, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intracistical,

intrapleural, mediante irrigación en herida, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, mediante inhalación, mediante instilación endotraqueal o endobronquial, mediante instilación directa en cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinovial, 5 intratorácica, mediante irrigación de toracostomía, epidural, intratimpánica, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraóseo, mediante irrigación del hueso infectado, o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con dispositivos protésicos. En algunas realizaciones, el método de administración incluye administración oral o parenteral.

10 Los compuestos proporcionados en el presente documento destinados para su uso farmacéutico, pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluir sólidas, semi-sólidas, líquidas, soluciones, coloidales, liposomas, emulsiones, suspensiones, complejos, coacervados y aerosoles. Las formas de dosificación, 15 tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, implantes, liberación controlada, o similares. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos, o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, molienda, trituración, procesamiento de fluidos supercríticos, coacervación, coacervación compleja, 20 encapsulado, emulsificación, combinación, liofilización, secado por pulverización, o secado evaporativo. Para este fin, se puede utilizar secado por microondas o radiofrecuencia. Los compuestos también pueden administrarse en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras (comprimidos y/o 25 cápsulas), parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), implantes y similares, para administración pulsada, programada y/o prolongada a una velocidad predeterminada.

Los compuestos se pueden administrar en solitario o más típicamente junto con un vehículo, excipiente farmacéutico convencional, o similares. El 30 término "excipiente" se utiliza en el presente documento para describir cualquier ingrediente además del compuesto o compuestos proporcionados de la divulgación. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales 35 como d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos utilizados en

formas de dosificación farmacéutica tal como Tweens, poloxámeros u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas de suero, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, y lanolina. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como α , β , y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la administración de compuestos descritos en el presente documento. Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto como se describe en el presente documento en el intervalo del 0,005 % al 100 % con el resto elaborado de un vehículo no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener el 0,001 %-100 % de un compuesto proporcionado en el presente documento, en una realización el 0,1-95 %, en otra realización el 75-85 %, en una realización adicional el 20-80 %. Se conocen, o serán evidentes, métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación, por los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22^a Edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

En una realización, las composiciones adoptarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una píldora o comprimido, y por lo tanto, la composición puede contener, junto con un compuesto proporcionado en el presente documento, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma arábica, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, gránulos, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) en una cápsula (gelatina o cápsula a base de celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que uno o más compuestos proporcionados en el presente documento o agentes activos adicionales están separados físicamente;

por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos bicapa; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas de dosificación oral recubiertas en forma entérica o de liberación retardada.

- 5 Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto proporcionado en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos óptimos en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares) para formar una solución, coloide, liposoma, emulsión, complejos, coacervado o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tal como agentes de humectación, agentes emulsificantes, codisolventes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes del pH y similares (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares).

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg en seres humanos.

- 20 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg en seres humanos.

- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,50 mg/kg a aproximadamente 19 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,75 mg/kg a aproximadamente 18 mg/kg en seres humanos.

- 30 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 17 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 1,25 mg/kg a aproximadamente 16 mg/kg en seres humanos.

- 35 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de

Fórmula (I) es de aproximadamente 1,50 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 1,75 mg/kg a aproximadamente 14 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 2,0 mg/kg a aproximadamente 13 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 3,0 mg/kg a aproximadamente 12 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 4,0 mg/kg a aproximadamente 11 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula (I) es de aproximadamente 5,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para una sola administración.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración dos veces al día.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración tres veces al día.

Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas, coloide, liposomas, complejos, coacervados o suspensiones, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para reconstitución en un líquido antes de la inyección. El porcentaje de un compuesto proporcionado en el presente documento contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del paciente. Sin embargo, se pueden emplear porcentajes de principio activo del 0,01 % al 10 % en solución, y podrían ser mayores si la composición es un sólido o una suspensión, la cual puede diluirse posteriormente en los porcentajes anteriores.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,1-10 % del agente activo en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,1-5 % del agente activo en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,1-4 % del agente activo en solución.

- 5 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,15-3 % del agente activo en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,2-2 % del agente activo en solución.

- 10 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de aproximadamente 1-96 horas.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de aproximadamente 1-72 horas.

- 15 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de aproximadamente 1-48 horas.

- 20 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de aproximadamente 1-24 horas.

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

- 25 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de aproximadamente 1-6 horas.

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

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

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

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

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

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

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

15 Debe apreciarse que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar dependiendo del compuesto específico y la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier paciente particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son
20 sólo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

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

En algunas realizaciones, los aerosoles proyectados para administración a la mucosa nasal se proporcionan para inhalación a través de la nariz. Para una administración óptima a las cavidades nasales, son útiles tamaños de partícula inhalados de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrómetros, siendo
30 preferidos tamaños de partícula de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 micrómetros. Para administración nasal, puede desearse un tamaño de partícula inhalado más grande para maximizar el impacto en la mucosa nasal y para minimizar o prevenir la deposición pulmonar de la formulación administrada. En
35 algunas realizaciones, los aerosoles destinados a administración en los

pulmones se proporcionan para inhalación a través de la nariz o la boca. Para una administración al pulmón, son útiles tamaños de partícula aerodinámicos inhalados de aproximadamente menos de 10 μm (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros). Las partículas inhaladas pueden definirse como gotas líquidas que contiene un fármaco disuelto, gotas líquidas que contienen partículas de fármaco suspendidas (en casos donde el fármaco es insoluble en el medio de suspensión), partículas secas de sustancia de fármacos puras, sustancias de fármacos incorporados con excipientes, liposomas, emulsiones, sistemas coloidales, coacervados, agregados de las nanopartículas de fármacos, o partículas secas de un diluyente que contienen nanopartículas de fármaco incrustadas.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) divulgados en el presente documento destinados a administración respiratoria (ya sea sistémica o local) se pueden administrar como formulaciones acuosas, como soluciones o suspensiones no acuosas, como suspensiones o soluciones en propulsores de hidrocarburo halogenados con o sin alcohol, como un sistema coloidal como emulsiones, coacervados, o como polvos secos. Las formulaciones acuosas pueden ser aerosolizadas mediante nebulizadores líquidos que emplean atomización ya sea hidráulica o ultrasónica o pueden ser sistemas de microbomba modificados (tipo los inhaladores de vapor suave, los sistemas Aerodose[®] o AERx[®]). Los sistemas a base de propulsor pueden usar inhaladores de dosis medida presurizada adecuados (pMDI). Los polvos secos pueden utilizar dispositivos inhaladores de polvo seco (DPI), los cuales tienen la capacidad de dispersar de forma eficaz la sustancia de fármaco. Se puede obtener un tamaño y distribución de partícula deseados eligiendo un dispositivo adecuado.

En algunas realizaciones, las composiciones de Fórmula (I) divulgadas en el presente documento se pueden administrar al oído mediante diversos métodos. Por ejemplo, se puede utilizar un catéter de ventana redonda (por ejemplo, Pat. de EE.UU. N.º 6.440.102 y 6.648.873).

Como alternativa, las formulaciones pueden ser incorporadas en una mecha para utilizarse entre el oído exterior y el medio (por ejemplo, Pat. de EE.UU. N.º 6.120.484) o absorbidas en una esponja de colágeno u otro soporte sólido (por ejemplo, Pat. de EE.UU. N.º 4.164.559).

Si se desea, las formulaciones de divulgación pueden incorporarse en una

formulación de gel (por ejemplo, Pat. de EE.UU. N.º 4.474.752 y 6.911.211).

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

Otras opciones incluyen administración mediante una bomba a través de una película delgada recubierta sobre un electrodo multicanal o electrodo con un canal de administración de fármaco incrustado en forma especial (trayectorias) labrado en la película delgada para este fin. En otras realizaciones, el compuesto sólido ácido o básico de Fórmula (I) puede administrarse desde el depósito de un sistema de bombeo implantado externo o interno.

Las formulaciones de la divulgación también se pueden administrar al oído mediante inyección intratimpánica en el oído medio, el oído interno, o la cóclea (por ejemplo, Pat. de EE.UU. N.º 6.377.849 y N.º de Serie 11/337.815).

La inyección intratimpánica de agentes terapéuticos es la técnica de inyección de un agente terapéutico detrás de la membrana timpánica en el oído medio y/o interno. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento se administran directamente en la membrana de ventana redonda a través de inyección transtimpánica. En otra realización, las formulaciones aceptadas en la área del agente que modula el canal de ión descritas en el presente documento, se administran sobre la membrana de ventana redonda a través de un enfoque no transtimpánico al oído interno. En realizaciones adicionales, la formulación descrita en el presente documento se administra sobre la membrana de ventana redonda mediante un enfoque quirúrgico a la membrana de ventana redonda, que comprende la modificación de la cóclea fenestra crista.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (ungüentos tipo PEG), y similares.

Los supositorios para administración rectal del fármaco (ya sea como una solución, coloide, suspensión o un complejo) se pueden preparar mezclando un compuesto proporcionado en el presente documento con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente se derretirá o erosionará/disolverá en el recto y liberará el compuesto. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles, de varios pesos moleculares y esteres de ácido graso de polietilenglicol. En las formas de supositorio de las composiciones, se derrite primero una cera de bajo índice de derretimiento, tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácido graso, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

En algunas realizaciones, las composiciones pueden administrarse mediante parche transdérmico.

Otros modos de administración incluyen el uso de andamiajes biodegradables o no biodegradables.

Debe observarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier paciente particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son sólo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Las composiciones sólidas pueden proporcionarse en diversos tipos diferentes de formas de dosificación, dependiendo de las propiedades psicoquímicas del compuesto proporcionado en el presente documento, la tasa de disolución deseada, consideraciones de costes, y otros criterios. En una de las realizaciones, la composición sólida es una unidad individual. Esto implica que una dosis unitaria del compuesto está compuesta por una forma o artículo sólido con físicamente conformado e individual. En otras palabras, la composición sólida es coherente, lo cual está en contraste con una forma de dosificación unitaria múltiple, en la que las unidades son incoherentes.

Los ejemplos de unidades individuales que pueden ser utilizadas en forma de dosificación para la composición sólida incluyen comprimidos, tales como

comprimidos, unidades de tipo película, unidades de tipo lámina, obleas, unidades de matriz liofilizada, y similares. En una realización, la composición sólida es una forma liofilizada altamente porosa. Dichos liofilizados, algunas veces también denominados obleas o comprimidos liofilizados, son particularmente útiles por su rápida desintegración, lo cual también permite la rápida disolución del compuesto.

Por otro lado, para algunas aplicaciones la composición sólida también puede formarse como una forma de dosificación unitaria múltiple, tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de unidades múltiples son polvos, gránulos, micropartículas, microgránulos, minicomprimidos, perlas, polvos liofilizados, y similares. En una realización, la composición sólida es un polvo liofilizado. Tal sistema liofilizado disperso comprende una multitud de partículas de polvo y, debido al proceso de liofilización utilizado en la formación del polvo, cada partícula tiene una microestructura porosa, irregular a través de la cual el polvo tiene la capacidad de absorber agua muy rápidamente, dando como resultado una disolución rápida. Las composiciones efervescentes también están contempladas para ayudar a la rápida dispersión y absorción del compuesto.

Otro tipo de sistema multiparticulado que también tiene la capacidad de lograr una rápida disolución de fármaco es el de polvos, gránulos, o microgránulos de excipientes solubles en agua que se recubren con un compuesto proporcionado en el presente documento de manera que el compuesto se localice en la superficie exterior de las partículas individuales. En este tipo de sistema, el excipiente de bajo peso molecular soluble en agua puede ser útil para preparar los núcleos de dichas partículas recubiertas, que pueden recubrirse posteriormente con una composición de recubrimiento que comprende el compuesto y, por ejemplo, uno o más excipientes adicionales, tal como un aglutinante, un formador de poros, un sacárido, un alcohol de azúcar, un polímero formador de películas, un plastificante, u otros excipientes utilizados en las composiciones de recubrimiento farmacéutico.

También se proporcionan en el presente documento kits. Típicamente, un kit incluye uno o más compuestos o composiciones como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de administración, por ejemplo, para entregar o administrar un compuesto como se proporciona en el presente documento, e instrucciones de uso del kit (por ejemplo, instrucciones para tratar un paciente). En otra

realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento, y una etiqueta que indica que los contenidos serán administrados a un paciente con cáncer. En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento y una

5 etiqueta que indica que los contenidos serán administrados a un paciente con uno o más de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer de ovario, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, septicemia, espondilitis anquilosante, psoriasis, esclerodermia, infecciones micóticas y víricas, enfermedades de huesos y cartílagos,

10 enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, fracturas óseas/osteoporóticas (muñeca, columna vertebral, hombro y cadera), defectos del cartílago articular (condrales), enfermedad degenerativa del disco (o degeneración del disco intervertebral), poliposis cólica, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPG),

15 vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, duplicación de caudal,

20 agénesis dental, tumor de Wilm, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie, y síndrome de Rett. En otra realización, el kit puede incluir un compuesto

25 o composición como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que los contenidos serán administrados a un paciente con una o más enfermedades o afecciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en una tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud, y enfermedad de Darier; y/o para promover la cicatrización de heridas.

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

Métodos de tratamiento

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente

35 documento pueden utilizarse como inhibidores y/o moduladores de uno o más

componentes de la ruta Wnt, que pueden incluir una o más proteínas Wnt y, por lo tanto, se pueden utilizar para tratar una diversidad de trastornos y enfermedades en las que está implicada la señalización de Wnt aberrante.

Los ejemplos no limitantes incluyen una o más enfermedades o afecciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en una tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud, y enfermedad de Darier. En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento pueden usarse para promover la cicatrización de heridas.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen además administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula (I), en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos otro agente.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen además administrar una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos otro agente.

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o afecciones son una tendinopatía. En ciertas realizaciones, la tendinopatía es tendinosis. En ciertas realizaciones, la tendinopatía es tendinitis. En ciertas realizaciones, la tendinopatía es tenosinovitis.

Un tendón es una banda de tejido conectivo fibroso que usualmente conecta el músculo al hueso. Los tendones sanos incluyen matrices paralelas de fibras de colágeno tipo I muy juntas, pero también incluyen una pequeña cantidad de elastina y de proteoglicanos. Los tendones pueden tardar en sanar si se lesionan y, a veces, no recuperan su fuerza original. Los desgarros parciales se curan mediante la producción rápida de colágeno tipo III desorganizado, que es más débil que el tendón normal. Es común la recurrencia de la lesión en la región dañada del tendón.

Los tendones que pueden tratarse mediante los métodos de la invención incluyen cualquier tendón del cuerpo humano o de mamífero. Los ejemplos no limitantes de tendones incluyen el tendón rotuliano, el tendón del tibial anterior, el tendón de Aquiles, el tendón isquiotibial, el tendón semitendinoso, el tendón gracilis, el tendón abductor, el tendón aductor, el tendón supraespinoso, el

tendón infraespinoso, el tendón subescapular, el tendón redondo menor, el tendón flexor, el tendón recto femoral, el tendón tibial posterior, y el tendón cuádriceps femoral.

En algunas realizaciones, el tendón es un tendón del pie o del tobillo; por ejemplo, el extensor largo del dedo gordo, el flexor largo del dedo gordo, el extensor largo de los dedos, el extensor corto de los dedos, el peroneo largo, el peroneo corto, el flexor corto del dedo gordo, el flexor largo de los dedos, el tibial posterior, el tendón de Aquiles, y la fascia plantar.

En algunas realizaciones, el tendón es un tendón de la pierna; por ejemplo, el tendón rotuliano, el tendón del tibial anterior, el tendón de Aquiles, el tendón isquiotibial, el tendón semitendinoso, el tendón gracilis, el tendón abductor, el tendón aductor, el tendón flexor, el tendón recto femoral, el tendón tibial posterior, y el tendón cuádriceps femoral.

En algunas realizaciones, el tendón es un tendón del hombro; por ejemplo, el tendón supraespinoso, el tendón infraespinoso, el tendón subescapular, y el tendón redondo menor (complejo del manguito rotador).

En algunas realizaciones, el tendón es un tendón del codo; por ejemplo, el tendón del bíceps, el tendón del tríceps, el extensor radial corto del carpo, el tendón del extensor común, el extensor de los dedos, el extensor del meñique, el extensor cubital del carpo, el supinador, el tendón flexor común, el pronador redondo, el flexor radial del carpo, el palmar largo, el flexor cubital del carpo y el superficial de los dedos. En algunas realizaciones, el tendón es un tendón de la muñeca. En algunas realizaciones, el tendón de la muñeca se selecciona del grupo que consiste en el tendón del bíceps, el tendón del tríceps, el extensor radial corto del carpo, el tendón del extensor común, el extensor de los dedos, el extensor del meñique, el extensor cubital del carpo, el supinador, el tendón flexor común, el pronador redondo, el flexor radial del carpo, el palmar largo, el flexor cubital del carpo, el superficial de los dedos, el flexor corto del pulgar, el flexor largo del pulgar, el abductor corto del pulgar, el abductor largo del pulgar, el flexor profundo de los dedos, el flexor superficial de los dedos, el extensor corto del pulgar, y el extensor largo del pulgar. En algunas realizaciones, el tendón es un tendón de la mano. En algunas realizaciones, el tendón de la mano se selecciona del grupo que consiste en el flexor corto del pulgar, el flexor largo del pulgar, el abductor corto del pulgar, el abductor largo del pulgar, el flexor profundo de los dedos, el flexor superficial de los dedos, el extensor corto del pulgar, y el extensor

largo del pulgar.

Los ejemplos no limitantes de tendinopatías incluyen: tendinopatía clavicular o rotuliana, tendinitis rotuliana; síndrome de estrés tibial medial; tendinopatía de Aquiles, epicondilitis lateral o "codo de tenista"; epicondilitis
5 medial o "codo de golfista"; fascitis plantar; y tendinopatía del manguito rotador.

En algunas realizaciones, la tendinopatía es tendinopatía del manguito rotador; por ejemplo, tendinopatía del supraespinoso, tendinopatía del infraespinoso, tendinopatía del subescapular, y tendinopatía del redondo menor.

En algunas realizaciones, la tendinopatía es epicondilitis lateral o "codo
10 de tenista" en el origen del grupo de músculos extensores en la inserción del cóndilo humeral lateral, principalmente en el tendón extensor radial corto del carpo (ECRB). En algunas realizaciones, la tendinopatía es una epicondilitis medial o "codo de golfista" en la interfaz entre el pronador redondo y el flexor radial del carpo, origen del cóndilo humeral medial.

En algunas realizaciones, la tendinopatía es tendinopatía rotuliana. En
15 algunas realizaciones, la tendinopatía es la tendinopatía de Aquiles. En algunas realizaciones, la tendinopatía es fascitis plantar. En algunas realizaciones, la tendinopatía es fascitis plantar medial. En algunas realizaciones, la tendinopatía es fascitis plantar lateral.

En algunas realizaciones, la tendinopatía es tendinosis. En algunas
20 realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis del extensor largo del dedo gordo, tendinosis del flexor largo del dedo gordo, tendinosis del extensor largo de los dedos, tendinosis del extensor corto de los dedos, tendinosis del peroneo largo, tendinosis del peroneo corto, tendinosis del
25 flexor corto del dedo gordo, tendinosis del flexor largo de los dedos, tendinosis del tibial posterior, tendinosis del tendón de Aquiles, tendinosis de la fascia plantar. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis rotuliana, la tendinosis del tibial anterior, la tendinosis de los isquiotibiales, tendinosis del semitendinoso, tendinosis del gracilis, tendinosis
30 del abductor, y tendinosis del aductor. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis del flexor, tendinosis del rector femoral, tendinosis del tibial posterior, y tendinosis del cuádriceps femoral. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis del supraespinoso, tendinosis del infraespinoso, tendinosis del
35 subescapular, y tendinosis del redondo menor.

- En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis del bíceps, tendinosis del tríceps, tendinosis del extensor radial corto del carpo, tendinosis del extensor común, tendinosis del extensor de los dedos, tendinosis del extensor del meñique, tendinosis del extensor cubital del carpo, tendinosis del supinador, tendinosis del flexor común, tendinosis del pronador redondo, tendinosis del flexor radial del carpo, tendinosis del palmar largo, tendinosis del flexor cubital del carpo y tendinosis del superficial de los dedos. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis del bíceps, tendinosis del tríceps, tendinosis del extensor radial corto del carpo, tendinosis del extensor común, tendinosis del extensor de los dedos, tendinosis del extensor del meñique, tendinosis del extensor cubital del carpo, tendinosis del supinador, tendinosis del flexor común, tendinosis del pronador redondo, tendinosis del flexor radial del carpo, tendinosis del palmar largo, tendinosis del flexor cubital del carpo, tendinosis del superficial de los dedos, tendinosis del flexor corto del pulgar, tendinosis del flexor largo del pulgar, tendinosis del abductor corto del pulgar, tendinosis del abductor largo del pulgar, tendinosis del flexor profundo de los dedos, tendinosis del flexor superficial de los dedos, tendinosis del extensor corto del pulgar, y tendinosis del extensor largo del pulgar. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis del flexor corto del pulgar, tendinosis del flexor largo del pulgar, tendinosis del abductor corto del pulgar, tendinosis del abductor largo del pulgar, tendinosis del flexor profundo de los dedos, tendinosis del flexor superficial de los dedos, tendinosis del extensor corto del pulgar, y tendinosis del extensor largo del pulgar.
- En algunas realizaciones, la tendinopatía es tendinitis. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis del extensor largo del dedo gordo, tendinitis del flexor largo del dedo gordo, tendinitis del extensor largo de los dedos, tendinitis del extensor corto de los dedos, tendinitis del peroneo largo, tendinitis del peroneo corto, tendinitis del flexor corto del dedo gordo, tendinitis del flexor largo de los dedos, tendinitis del tibial posterior, tendinitis del tendón de Aquiles, y tendinitis de la fascia plantar. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis rotuliana, la tendinitis del tibial anterior, la tendinitis de los isquiotibiales, tendinitis del semitendinoso, tendinitis del gracilis, tendinitis del abductor, y tendinitis del aductor. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del

grupo que consiste en tendinitis del flexor, tendinitis del rector femoral, tendinitis del tibial posterior, y tendinitis del cuádriceps femoral. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis del supraespinoso, tendinitis del infraespinoso, tendinitis del subescapular, y tendinitis del redondo menor.

En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis del bíceps, tendinitis del tríceps, tendinitis del extensor radial corto del carpo, tendinitis del extensor común, tendinitis del extensor de los dedos, tendinitis del extensor del meñique, tendinitis del extensor cubital del carpo, tendinitis del supinador, tendinitis del flexor común, tendinitis del pronador redondo, tendinitis del flexor radial del carpo, tendinitis del palmar largo, tendinitis del flexor cubital del carpo y tendinitis del superficial de los dedos. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis del bíceps, tendinitis del tríceps, tendinitis del extensor radial corto del carpo, tendinitis del extensor común, tendinitis del extensor de los dedos, tendinitis del extensor del meñique, tendinitis del extensor cubital del carpo, tendinitis del supinador, tendinitis del flexor común, tendinitis del pronador redondo, tendinitis del flexor radial del carpo, tendinitis del palmar largo, tendinitis del flexor cubital del carpo, tendinitis del superficial de los dedos, tendinitis del flexor corto del pulgar, tendinitis del flexor largo del pulgar, tendinitis del abductor corto del pulgar, tendinitis del abductor largo del pulgar, tendinitis del flexor profundo de los dedos, tendinitis del flexor superficial de los dedos, tendinitis del extensor corto del pulgar, y tendinitis del extensor largo del pulgar. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis del flexor corto del pulgar, tendinitis del flexor largo del pulgar, tendinitis del abductor corto del pulgar, tendinitis del abductor largo del pulgar, tendinitis del flexor profundo de los dedos, tendinitis del flexor superficial de los dedos, tendinitis del extensor corto del pulgar, tendinitis calcificante, y tendinitis del extensor largo del pulgar.

En algunas realizaciones, la tendinitis es causada por lesiones crónicas por uso excesivo del tendón sin cicatrizar.

En algunas realizaciones, la lesión o daño se localiza muy cerca de la unión músculo-tendinosa (unión miotendinosa).

En algunas realizaciones, la tendinitis conduce a cicatrices y fibrosis.

Los métodos de la invención pueden dar como resultado una mejora en

- uno o más de los siguientes: disminución del dolor de la articulación o extremidad afectada, disminución de la rigidez de la articulación o extremidad afectada, aumento de la movilidad de la articulación o extremidad afectada, aumento de la fuerza de la articulación o la extremidad afectada, disminución de la tasa de progresión de la tendinopatía, disminución de la inflamación, aumento de la fuerza del tendón, o mejora de la tasa de recuperación de la fuerza del tendón. Diversos métodos para medir la eficacia del tratamiento incluyen, pero sin limitación: Puntuación de las discapacidades del brazo, hombro y mano (DASH), puntuación visual analógica (VAS), y prueba de fuerza de agarre.
- En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una mayor fuerza del tendón. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una tasa más rápida de recuperación de la fuerza del tendón. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado un aumento en la fuerza del tendón de aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 % en aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21 días de administración de un compuesto de la invención, en comparación con el valor inicial.
- Los métodos de la invención pueden incluir tratamientos preventivos.
- En algunas realizaciones, la administración es mediante inyección directa en el sitio afectado. En algunas realizaciones, la inyección directa se logra utilizando la "técnica de inyección en abanico" con o sin guía por ultrasonidos. La "técnica de inyección en abanico" es un método de inyección mediante el cual después de que la aguja se inserta en el área sensible, se realizan múltiples inyecciones pequeñas retirando, redireccionando y reinsertando la aguja sin salir de la piel.
- En algunas realizaciones, los métodos pueden incluir además la administración de uno o más regímenes terapéuticos y/o agentes eficaces para tratar una tendinopatía, por ejemplo, cuidados paliativos, con el tratamiento centrado en medidas antiinflamatorias, incluido el tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inyecciones de esteroides, inyecciones de cortisona, inyecciones de plasma rico en plaquetas (PRP), fisioterapia, terapia de ondas de choque, terapia con láser de bajo nivel (fototerapia), terapia celular, y escleroterapia.

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o afecciones son psoriasis. Los ejemplos no limitantes incluyen: psoriasis vulgaris (incluyendo psoriasis numular y psoriasis en placas); psoriasis pustulosa generalizada (que incluye impétigo herpetiforme y enfermedad de von Zumbusch); acrodermatitis

5 continua; psoriasis eritrodérmica; pustulosis palmoplantar; psoriasis guttata; psoriasis artropática; otras psoriasis (incluida psoriasis inversa).

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o afecciones son dermatitis. Los ejemplos no limitantes incluyen: dermatitis atópica, dermatitis de contacto (por ejemplo, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis irritante de

10 contacto), dermatitis por estasis, dermatitis que condujo a dermatitis por esteroides, dermatitis resistente a los esteroides, dermatitis a la que no se aplica tacrolimus, dermatitis crónica, eritrodermia (por ejemplo, eritrodermia posteccematosa y eritrodermia secundaria a dermatosis, eritrodermia tóxica, eritrodermia descamativa infantil, y eritrodermia paraneoplásica), eccema,

15 eccema numular, eccema dishidrótico, eccema asteatótico, dermatitis seborreica, dermatitis por autosensibilización, dermatitis por estasis, urticaria, erupción por fármacos, vasculitis dérmica, prurigo, prurito cutáneo, eritema (por ejemplo, nudoso o multiforme), rosácea, dermatitis tipo rosácea, líquen plano, dermatitis fotoinducida, o queratosis folicular. En ciertas realizaciones, la

20 dermatitis es dermatitis de contacto, por ejemplo, dermatitis alérgica de contacto, por ejemplo, resultante del contacto directo de la piel con una sustancia tal como hiedra venenosa, roble venenoso, o zumaque venenoso.

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o afecciones con esclerodermia. Los ejemplos no limitantes incluyen: esclerodermia localizada

25 (incluyendo morfea y esclerodermia lineal) y esclerodermia sistémica (esclerosis sistémica) (incluyendo esclerodermia difusa y esclerodermia limitada (también conocida como CREST que incluye calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, y telangiectasia)).

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o afecciones son

30 morfea.

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o afecciones son ictiosis.

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o afecciones son enfermedad de Darier.

35 En algunas realizaciones, los métodos pueden incluir además administrar

uno o más de otros regímenes terapéuticos y/o agentes eficaces en el tratamiento de un trastorno de la piel descrito en el presente documento, por ejemplo, corticoesteroides, inmunomoduladores, vitamina D3 y sus análogos, ácidos retinoicos y sus derivados farmacéuticamente activos, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos no limitantes de fármacos incluyen dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, propionato de halobetasol, diacetato de diflorasona, amcinonida, desoximetasona, fluocinonida, halcinonida, furoato de mometasona, valerato de betametasona, fluocinonida, propionato de fluticasona, acetonida de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolida, desonida, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, dipropionato de alclometasona, pivolato de flumetasona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, prednisona, Benadrilo, tacrolimus, picrolimus, tazaroteno, isotretinoína, ciclosporina, antralina, vitamina D3, colecalciferol, calcitriol, calcipotriol, tacalcitol, calcipotrieno, gosipol, 4-hidroxiestradiol, 2-hidroxiestradiol, 2-hidroxiestrone, 2-bencimidazoliltioacetamida-N-etil-2-bencilo (KH7.102), un anticuerpo, un ácido nucleico, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o afecciones son síndrome de Raynaud.

Otros trastornos y enfermedades en los que está implicada la señalización de Wnt aberrante incluyen cáncer y otras enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, proliferación celular, y ciclo celular. Por consiguiente, los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse para tratar el cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular, para corregir un trastorno genético, y/o para tratar una afección/trastorno/enfermedad neurológica debido a mutaciones o desregulación de la ruta Wnt y/o de uno o más componentes de la señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen una diversidad de cánceres, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, esclerodermia, infecciones micóticas y víricas, enfermedades de huesos y cartílagos, afecciones/enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de neurona motora, esclerosis múltiple o autismo, enfermedad pulmonar, fracturas óseas/osteoporóticas (muñeca, columna vertebral, hombro y cadera), poliposis

cólica, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de

5 Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, duplicación de caudal, agénesis dental, tumor de Wilm, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome

10 de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

Con respecto al cáncer, se sabe que la ruta Wnt está constitutivamente activada en una diversidad de cánceres incluyendo, por ejemplo, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de

15 próstata, cáncer pancreático y leucemias tales como CML, CLL y T-ALL. Por consiguiente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar estos cánceres en los que la ruta Wnt está constitutivamente activada. En ciertas realizaciones, el cáncer se elige entre carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma y cáncer

20 de ovario.

Otros cánceres también pueden ser tratados con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento.

Más particularmente, los cánceres que pueden ser tratados por los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento

25 incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

1) Cánceres de mama, incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama ER⁺, cáncer de mama ER⁻, cáncer de mama her2⁻, cáncer de mama her2⁺, tumores estromales tales como fibroadenomas, tumores filoides, y sarcomas, y tumores epiteliales tales como papilomas ductales grandes; carcinomas del seno

30 incluyendo carcinoma in situ (no invasivo) que incluye carcinoma ductal in situ (incluyendo enfermedad de Paget) y carcinoma lobular in situ, y carcinoma invasivo (infiltrante) incluyendo, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloide (mucinoso), carcinoma tubular, y carcinoma papilar invasivo; y neoplasias diversas. Los

35 ejemplos adicionales de cánceres de mama pueden incluir cáncer de mama

luminal A, luminal B, basal A, basal B, y cáncer de mama triple negativo, que es un receptor negativo de estrógenos (ER⁻), receptor de progesterona negativo, y her2 negativo (her2⁻). En algunas realizaciones, el cáncer de mama puede tener una calificación de Oncotipo de alto riesgo.

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

 3) Cánceres de pulmón, incluyendo, por ejemplo, carcinoma broncogénico, por ejemplo, células escamosas, células pequeñas no
10 diferenciadas, célula grande no diferenciada, y adenocarcinoma; carcinoma alveolar y bronquiolar; adenoma bronquial; sarcoma; linfoma; hamartoma condromatoso; y mesotelioma.

 4) Cáncer gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, cánceres del esófago, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma,
15 leiomiosarcoma, y linfoma; cánceres del estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma, y leiomiosarcoma; cánceres del páncreas, por ejemplo, adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, y vipoma; cánceres del intestino delgado, por ejemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma,
20 y fibroma; cánceres del intestino grueso, por ejemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, y leiomioma.

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

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

 7) Cánceres óseos, incluyendo, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma,
35 sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma

múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocrondroma (exostosis cartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

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

- 9) Cánceres ginecológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres del útero, por ejemplo, carcinoma de endometrio; cánceres del cuello del útero, por ejemplo, carcinoma de cuello de útero, y displasia cervical pre-tumoral; cánceres
- 15 de los ovarios, por ejemplo, carcinoma de ovario, incluyendo cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de célula teca granulosa, tumores de célula de Sertoli Leydig, disgerminoma, y teratoma maligno; cánceres de la vulva, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma,
- 20 y melanoma; cánceres de la vagina, por ejemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide, y rabdomiosarcoma embrionario; y cánceres de las trompas de Falopio, por ejemplo, carcinoma.

- 10) Cánceres hematológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres de la sangre, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica,
- 25 leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenström.

- 11) Cánceres de piel y trastornos de piel, incluyendo, por ejemplo,
- 30 melanoma maligno y melanoma metastásico, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, moles nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, y esclerodermia.

- 12) Cánceres de glándulas suprarrenales, incluyendo, por ejemplo, neuroblastoma.

- 35 Los cánceres pueden ser tumores sólidos que pueden o no ser

metastáticos. Los cánceres también pueden surgir en forma de leucemia, en forma de un tejido difuso. Por lo tanto, la expresión "célula tumoral", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula que padece uno de cualquiera de los trastornos identificados anteriormente.

5 Un método para tratar cáncer utilizando un compuesto o composición como se describe en el presente documento, puede combinarse con métodos existentes para tratar cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, irradiación, o cirugía (por ejemplo, ooforectomía). En algunas realizaciones, se puede administrar un compuesto o composición antes, durante, o después de otro
10 agente anticanceroso o tratamiento.

 Los compuestos y composiciones descritas en el presente documento se pueden utilizar como agentes antiangiogénesis y como agentes para modular y/o inhibir la actividad de las proteínas cinasas, proporcionando de esta forma
15 tratamientos para cáncer y otras enfermedades asociadas con la proliferación celular mediada por proteínas cinasas. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de una o más cinasas. Por consiguiente, se proporciona en el presente documento un método para tratar
20 cáncer o prevenir o reducir la angiogénesis a través de la inhibición de cinasa.

 Además, e incluyendo el tratamiento del cáncer, los compuestos y
20 composiciones descritas en el presente documento pueden funcionar como agentes de control de ciclo celular para tratar trastornos proliferativos en un paciente. Los trastornos asociados con la proliferación excesiva incluyen, por ejemplo, cánceres, esclerodermia, trastornos inmunológicos que implican la proliferación no deseada de leucocitos, y reestenosis y otros trastornos del
25 músculo liso. Además, dichos compuestos pueden utilizarse para prevenir la desdiferenciación de tejido y/o células postmitóticas.

 Las enfermedades y trastornos asociados con una proliferación celular no controlada y anormal incluyen, pero sin limitación, las siguientes:

- una diversidad de cánceres, incluyendo, pero sin limitación,
30 carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tumores incluyendo melanoma, seminoma y sarcoma de Kaposi.
- un proceso de enfermedad que caracteriza la proliferación celular
35

- normal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis de adenomatosis familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, artritis, glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o cirugía vascular, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, choque endotóxico, e infecciones fúngicas. Trastornos fibróticos tal como fibrosis cutánea; esclerodermia; fibrosis sistémica progresiva; fibrosis de pulmón; fibrosis de músculo; fibrosis de riñón; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; formación de cicatriz hipertrófica; fibrosis uterina; fibrosis renal; cirrosis del hígado, fibrosis hepática; enfermedad de hígado graso (FLD); adhesiones, tal como las que surgen en el abdomen, pelvis, columna y tendones; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis después de infarto al miocardio; fibrosis pulmonar; fibrosis y cicatrización asociada con enfermedad de pulmón difusa/intersticial; fibrosis de sistema nervioso central, tal como fibrosis después de ictus; fibrosis asociada con trastornos neurodegenerativos tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple; fibrosis asociada con vitreoretinopatía proliferativa (PVR); reestenosis; endometriosis; enfermedad isquémica y fibrosis por radiación.
- afecciones asociadas a la apoptosis defectuosa, tal como cánceres (incluyendo, pero sin limitación, los tipos mencionados en el presente documento), infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitación, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención de desarrollo del sida en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, septicemia, espondilitis anquilosante, psoriasis, esclerodermia, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el sida, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos del

- miocardio, ictus y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por toxinas o relacionadas con alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitación, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis), tendinopatías tales como tendinitis y tendinosis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.
- enfermedades genéticas debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, tal como poliposis cólica, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odontonico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, duplicación de caudal, agénesis dental, tumor de Wilm, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.
- Se ha encontrado que los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento poseen actividades inmunomoduladoras y se espera que controlen el sistema inmunitario innato (por ejemplo, macrófagos y linfocitos T) y supriman la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF, IL-6), lo cual se sabe bien que está involucrado en la inflamación crónica en una amplia diversidad de áreas de enfermedad. Por lo tanto, los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento se pueden usar para tratar la inflamación crónica asociada con trastornos y enfermedades que incluyen, pero sin limitación, trastornos oculares, dolor articular, artritis (reumatoide, osteo, gota psoriásica), cánceres (colon, mama, pulmón, páncreas, y otros), trastornos gastrointestinales (colitis ulcerosa y enfermedades

inflamatorias del intestino), trastornos pulmonares (trastorno pulmonar obstructivo crónico y asma), alergias, trastornos de la piel (dermatitis atópica y psoriasis), diabetes, pancreatitis, tendinitis, hepatitis, cardiopatía, miocarditis, ictus, lupus, y trastornos neurológicos tales como esclerosis múltiple, Parkinson y demencia, incluida enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento se pueden usar como inhibidores y/o moduladores de la enzima DYRK1A y, por lo tanto, se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos y enfermedades asociadas con una patología de la proteína tau, amiloide o alfa-sinucleína, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo-17 (FTDP-17), demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y enfermedades adicionales con neurodegeneración pronunciada tal como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos asociados con lesiones cerebrales adquiridas tales como encefalopatía traumática crónica, lesión cerebral traumática, tumor, e ictus.

Los ejemplos no limitantes de trastornos neurológicos (por ejemplo, afecciones neurológicas y enfermedades neurológicas) que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen enfermedad de Alzheimer, afasia, apraxia, aracnoiditis, telangiectasia ataxia, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastorno de procesamiento auditivo, autismo, alcoholismo, parálisis de Bell, trastorno bipolar, lesión de plexo braqueal, enfermedad de Canavan, síndrome del túnel carpiano, causalgia, síndrome de dolor central, mielinolisis pontina central, miopatía centronuclear, trastorno cefálico, aneurisma cerebral, arteriosclerosis cerebral, atrofia cerebral, gigantismo cerebral, parálisis cerebral, vasculitis cerebral, estenosis cervical espinal, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, malformación de Chiari, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dolor crónico, síndrome de Coffin–Lowry, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía por compresión, diplejía facial congénita, degeneración corticobasal, arteritis craneal, craniosinostosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastorno por trauma acumulativo, síndrome de Cushing, enfermedad de cuerpo de inclusión citomegálico (CIBD), síndrome de Dandy-Walker, enfermedad de Dawson, síndrome de De Morsier, parálisis de Dejerine-

- Klumpke, enfermedad de Dejerine-Sottas, síndrome de fase de sueño retardado, demencia, dermatomiositis, dispraxia de desarrollo, neuropatía diabética, esclerosis difusa, síndrome de Dravet, disautonomía, discalculia, disgrafia, dislexia, distonía, síndrome de la silla vacía, encefalitis, encefalocelo,
- 5 angiomas encefalotrigeminal, encopresis, epilepsia, parálisis de Erb, eritromelalgia, temblor esencial, enfermedad de Fabry, síndrome de Fahr, parálisis espástica familiar, convulsión febril, síndrome de Fisher, ataxia de Friedreich, fibromialgia, síndrome de Foville, enfermedad de Gaucher, síndrome de Gerstmann, arteritis de células gigantes, enfermedad de inclusión de células
- 10 gigantes, leucodistrofia de células globoides, heterotopia de materia gris, síndrome de Guillain-Barre, mielopatía asociada con HTLV-1, enfermedad de Hallervorden-Spatz, espasmo hemifacial, paraplegia espástica hereditaria, heredoopatía atáctica polineurítiformis, herpes zoster oticus, herpes zoster, síndrome de Hirayama, holoprosencefalia, enfermedad de Huntington,
- 15 hidranencefalia, hidrocefalia, hipercortisolismo, hipoxia, encefalomielitis inmunomediada, miositis de cuerpo de inclusión, incontinencia pigmentaria, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico infantil, enfermedad de Refsum infantil, espasmos infantiles, miopatía inflamatoria, quiste intracraneal, hipertensión intracraneal, síndrome de Joubert, síndrome de Karak, síndrome de
- 20 Kearns-Sayre, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsbourne, síndrome de Klippel Feil, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Kugelberg-Welander, kuru, enfermedad de Lafora, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome medular lateral (Wallenberg), enfermedad de Leigh, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Lesch-Nyhan, leucodistrofia,
- 25 demencia de cuerpos de Lewy, lisencefalia, síndrome de enclaustramiento, enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de disco lumbar, estenosis lumbar espinal, enfermedad de Lyme, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelar tipo 3), macroencefalia, macropsia, megaloencefalia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, enfermedad de Meniere, meningitis, enfermedad de
- 30 Menkes, leucodistrofia metacromática, microencefalia, micropsia, síndrome de Miller Fisher, misofonia, miopatía mitocondrial, síndrome de Mobius, amiotrofia monomérica, enfermedad de neurona motora, trastorno de habilidades motoras, enfermedad de Moyamoya, mucopolisacaridosis, demencia por infarto múltiple, neuropatía motora multifocal, esclerosis múltiple, atrofia multisistémica, distrofia
- 35 muscular, encefalomielitis miálgica, miastenia gravis, esclerosis difusa

mielinoclástica, encefalopatía mioclónica de niños, mioclono, miopatía, miopatía miotubular, miotonia congénita, narcolepsia, neurofibromatosis, síndrome maligno neuroléptico, lupus eritematoso, neuromiotonia, lipofuscinosis cerioide neuronal, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de O'Sullivan-McLeod,

5 neuralgia occipital, secuencia de disrafismo espinal oculta, síndrome de Ohtahara, atrofia olivopontocerebelar, síndrome de mioclono opsoclono, neuritis óptica, hipotensión ortostática, palinopsia, parestesia, enfermedad de Parkinson, paramiotonia Congénita, enfermedades paraneoplásicas, ataques paroxismales, síndrome de Parry-Romberg, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, parálisis

10 periódica, neuropatía periférica, reflejo de estornudo fótico, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico, enfermedad de Pick, polimicrogiria (PMG), polimiositis, porencefalia, síndrome pospoliomielítico, neuralgia postherpética (PHN), hipotensión postural, síndrome de Prader-Willi, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, atrofia hemifacial progresiva,

15 leucoencefalopatía multifocal progresiva, parálisis supranuclear progresiva, cerebro pseudomotor, síndrome de Ramsay Hunt tipo I, síndrome de Ramsay Hunt tipo II, síndrome de Ramsay Hunt tipo III, encefalitis de Rasmussen, distrofia neurovascular de reflejo, enfermedad de Refsum, síndrome de piernas inquietas, mielopatía asociada a retrovirus, síndrome de Rett, síndrome de Reye,

20 trastorno de movimiento rítmico, síndrome de Romberg, danza de Saint Vitus, enfermedad de Sandhoff, esquizofrenia, enfermedad de Schilder, esquizoencefalia, disfunción de integración sensorial, displasia septoóptica, síndrome de Shy-Drager, Síndrome de Sjögren, esnaciación, síndrome de Sotos, espasticidad, columna bífida, tumores de columna vertebral, atrofia

25 muscular espinal, ataxia espinocerebelar, síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de la persona rígida, ictus, síndrome de Sturge-Weber, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía ateriosclerótica subcortical, siderosis superficial, corea de Sydenham, síncope, sinestesia, siringomielia, síndrome de túnel tarsal, discinesia tardía, disfrenia tardía, quiste

30 de Tarlov, enfermedad de Tay-Sachs, arteritis temporal, tétanos, síndrome de columna vertebral anclada, enfermedad de Thomsen, síndrome de salida torácica, tic doloroso, parálisis de Todd, síndrome de Tourette, encefalopatía tóxica, ataque isquémico transitorio, encefalopatía espongiiformes transmisibles, mielitis transversal, temblor, neuralgia trigeminal, paraparesis espástica tropical,

35 tripanosomiasis, esclerosis tuberosa, ubisiosis, enfermedad Von Hippel-Lindau

(VHL), encefalomielitís de Viliuisk (VE), síndrome de Wallenberg, enfermedad de Werdnig, enfermedad de Hoffman, síndrome de west, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson, y síndrome de Zellweger.

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

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la proliferación celular aberrante administrando a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula (I), en combinación (simultánea o
10 secuencialmente) con al menos otro agente.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar o mejorar en un paciente un trastorno o enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: cáncer, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad degenerativa del disco, fracturas óseas/osteoporóticas,
15 enfermedad ósea o del cartílago, y osteoartritis, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En algunas realizaciones, el método trata un trastorno o enfermedad en la que está implicada una señalización de Wnt aberrante en un paciente, el
25 método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con el cáncer.

30 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con una articulación.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con la rodilla.

35 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con la cadera.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con el hombro.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con artritis.

5 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con trastornos gastrointestinales.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con trastornos pulmonares.

10 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con alergias.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con trastornos de la piel.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con diabetes.

15 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con pancreatitis.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con tendinitis.

20 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con una cardiopatía.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con lupus.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con un trastorno neurológico.

25 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con esclerosis múltiple.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con enfermedad de Parkinson.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es cáncer.

30 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es inflamación sistémica.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es melanoma metastásico.

35 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad de hígado graso.

- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis hepática.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis hepática.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es diabetes.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad
 5 degenerativa del disco.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es osteoartritis.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es retinopatía
 diabética.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar.
 10 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar
 idiopática (FPI).
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad
 degenerativa del disco.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis reumatoide.
 15 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es esclerodermia.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una infección
 micótica o vírica.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad
 ósea o de cartílago.
 20 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad
 degenerativa del disco.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es un trastorno
 neurológico.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad de
 25 Alzheimer.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es osteoartritis.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad
 pulmonar.
 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad
 30 genética causada por mutaciones en los componentes de la señalización de Wnt,
 donde la enfermedad genética se selecciona de: poliposis cólica, síndrome de
 osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis
 retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, regresión
 del conducto Müllerman y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo
 35 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-

- Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, síndrome de duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilm, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX),
- 5 síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

- En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre: carcinoma
- 10 hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.

- En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre: cáncer de pulmón -
- 15 células no pequeñas, cáncer de pulmón - células pequeñas, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer de pene, tumor hipofisario, cáncer de próstata, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel - células basales y escamosas, cáncer de piel - melanoma, cáncer del intestino delgado, cánceres de estómago (gástricos),
- 20 cáncer de testículos, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, cáncer laríngeo o hipolaríngeo, cáncer de riñón, sarcoma de Kaposi, enfermedad trofoblástica gestacional, tumor estromal gastrointestinal, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ojo (melanoma y linfoma), tumor de Ewing, cáncer de esófago, cáncer de
- 25 endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de cuello de útero, tumor de cerebro o columna vertebral, metástasis ósea, cáncer óseo, cáncer de vejiga, cáncer del conducto biliar, cáncer anal y cáncer adrenocortical.

En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon.

- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas.

En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide crónica (CML).

En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mielomonocítica crónica.

- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica crónica.

- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda.
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda.
- En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma de Hodgkin.
- En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma.
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovarios.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón - células no pequeñas.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón - células pequeñas.
- En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer nasofaríngeo.
- En algunas realizaciones, el cáncer es neuroblastoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es osteosarcoma.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pene.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumores de la pituitaria.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata.
- En algunas realizaciones, el cáncer es retinoblastoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es rabdomiosarcoma.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de glándula salival.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - células basales y escamosas.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - melanoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de intestino delgado.
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de estómago (gástrico).
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de testículos.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de timo.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de tiroides.
- En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma uterino.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer vaginal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer vulvar.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Wilm.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer laríngeo o hipofaríngeo.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de riñón.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma de Kaposi.

- En algunas realizaciones, el cáncer es enfermedad trofoblástica gestacional.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor estromal gastrointestinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor carcinoide gastrointestinal.
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vesícula biliar.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de los ojos (melanoma y linfoma).
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Ewing.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de esófago.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer endometrial.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cuello del útero.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de cerebro y médula espinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es metástasis de huesos.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de huesos.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vejiga.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer del conducto biliar.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer anal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer suprarrenal cortical.
- 20 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una afección, trastorno o enfermedad neurológica, donde la afección/trastorno/enfermedad neurológica se selecciona de: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de lewy, enfermedades priónicas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear
- 25 progresiva, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis de cuerpo de inclusión, autismo, miopatías degenerativas, neuropatía diabética, otras neuropatías metabólicas, neuropatías endocrinas, hipotensión ortostática, esclerosis múltiple, y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
- 30 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad o trastorno neurológico asociado con una patología de la proteína tau, amiloide o alfa-sinucleína.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica,
- 35 síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo-17 (FTDP-17),

- demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y enfermedades adicionales con neurodegeneración pronunciada tal como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos asociados con lesiones cerebrales adquiridas tales
- 5 como encefalopatía traumática crónica, lesión cerebral traumática, tumor, e ictus.
- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) inhibe DYRK1A.
- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) inhibe GSK3.
- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) inhibe GSK3 β .
- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) inhibe una o más
- 10 proteínas en la ruta Wnt.
- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) inhibe la señalización inducida por una o más proteínas Wnt.
- En algunas realizaciones, las proteínas Wnt se eligen entre: WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A,
- 15 WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, y WNT16.
- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) inhibe la actividad cinasa.
- En algunas realizaciones, el método trata una enfermedad o trastorno
- 20 mediado por la ruta Wnt en un paciente, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) inhibe una o más proteínas Wnt.
- 25 En algunas realizaciones, el método trata una enfermedad o trastorno mediado por la actividad cinasa en un paciente, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno comprende crecimiento tumoral, proliferación celular, o angiogénesis.
- En algunas realizaciones, el método inhibe la actividad de un receptor de proteína cinasa, el método comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmula (I), o una sal
- 35 farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

En algunas realizaciones, el método trata una enfermedad o trastorno asociado con la proliferación celular aberrante en un paciente, el método comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes diferentes.

Además, los compuestos y composiciones, por ejemplo, como los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina (CDK), pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular, y por consiguiente se espera que sean útiles en el tratamiento de infecciones víricas tales como VIH, virus de papiloma humano, virus del herpes, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus de Sindbis, virus de viruela y similares.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de cinasa de, por ejemplo, los complejos de CDK/ciclina, tal como los activos en la etapa G₀ o G₁ del ciclo celular, por ejemplo, complejos CDK2, CDK4, y/o CDK6.

Evaluación de la actividad biológica

La actividad biológica de los compuestos descritos en el presente documento puede ensayarse usando cualquier ensayo adecuado conocido por los expertos en la técnica, véanse, por ejemplo, los documentos WO 2001/053268 y WO 2005/009997. Por ejemplo, la actividad de un compuesto puede ensayarse utilizando uno o más de los métodos de ensayo descritos a continuación.

En un ejemplo, se pueden cribar células de tumor para crecimiento independiente de Wnt. En tal método, las células tumorales de interés se ponen en contacto con un compuesto (por ejemplo, inhibidor) de interés, y se monitoriza la proliferación de las células, por ejemplo, mediante captación de timidina tritiada. En algunas realizaciones, las células de tumor pueden aislarse de un paciente candidato quien se ha explorado para determinar la presencia de un cáncer que está asociado con una mutación en la ruta de la señalización de Wnt. Los cánceres candidatos, incluyen, sin limitación, los enumerados anteriormente.

En otro ejemplo, se pueden utilizar ensayos *in vitro* para determinar la actividad biológica de Wnt, por ejemplo, estabilización de β -catenina y promoción de crecimiento de células madre. Los ensayos para actividad biológica de Wnt incluyen estabilización de β -catenina, que puede medirse, por ejemplo, mediante diluciones seriadas de una composición inhibidora candidata. Un ensayo ejemplar para la actividad biológica de Wnt pone en contacto a un inhibidor candidato con células que contienen señalización de Wnt/ β -catenina constitutivamente activa. Las células se cultivan durante un periodo de tiempo suficiente para estabilizar la β -catenina, usualmente al menos aproximadamente 1 hora, y se lisan. El lisado celular se resuelve mediante SDS PAGE, después se transfiere a nitrocelulosa y se sondea con anticuerpos específicos para β -catenina.

En un ejemplo adicional, la actividad de un compuesto candidato puede medirse en un bioensayo de eje secundario de *Xenopus* (Leyns, L. *et al. Cell* (1997), 88(6), 747-756).

En otro ejemplo, se pueden usar ensayos *in vitro* para determinar la actividad biológica de DYRK1A, por ejemplo, regulación de la fosforilación de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT/Tau) en una línea celular neuronal tal como la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Los ensayos para el nivel de fosforilación regulado por DYRK1A pueden incluir la monitorización de los niveles de pSer396 Tau basal, que pueden medirse, por ejemplo, mediante diluciones seriadas de una composición de inhibidor candidato utilizando una concentración superior de diez micromolares y detectarse mediante ELISA o transferencia de Western. Un ensayo ejemplar para la fosforilación regulada por DYRK-1A utiliza las células SH-SY5Y cultivadas en un formato de placa de 96 pocillos durante un periodo de tiempo suficiente para estabilizar los microtúbulos y la fosforilación de Tau, usualmente al menos 2 días,

a continuación se tratan con una dilución seriada 1/3 de compuestos durante una noche y se lisan. El lisado celular se resuelve mediante SDS PAGE, después se transfiere a nitrocelulosa y se sondea con un anticuerpo específico para pSer396 Tau. La señal de quimioluminiscencia para los anticuerpos ligados a HRP usados en la transferencia de Western se detecta usando una Carestream Image Station y la densitometría de transferencia para pSer396 y beta-actina se analiza usando ImageJ (NIH).

En un ejemplo adicional, la actividad de un compuesto candidato puede medirse mediante ELISA añadiendo el lisado mencionado anteriormente a las placas revestidas con Tau total y detectarse con un anticuerpo pSer396 específico. La detección colorimétrica de la señal ELISA se realiza mediante el lector de placas Cytation3 (Biotek).

Para ilustrar más esta divulgación, se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos, por supuesto, no deben interpretarse como limitantes específicamente de la divulgación. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro del alcance de un experto en la técnica y se considera que están dentro del alcance de la divulgación como se describe y se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto en la técnica, provisto con la presente divulgación, y con habilidad en la técnica, es capaz de preparar y utilizar la divulgación sin ejemplos exhaustivos.

EJEMPLOS

Preparación de compuestos

Los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de la divulgación son conocidos, se fabrican mediante métodos conocidos, o están disponibles comercialmente. Los expertos en la técnica podrán apreciar que los métodos para preparar los precursores y la funcionalidad relacionada con los compuestos reivindicados en el presente documento se describen de manera general en la bibliografía. El experto en la técnica que disponga de la bibliografía y esta divulgación está bien equipado para preparar cualquiera de los compuestos.

Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede realizar fácilmente manipulaciones sin más instrucciones, es decir, está dentro del alcance y la práctica del experto en la técnica realizar estas manipulaciones. Estas incluyen la reducción de compuestos carbonílicos en sus correspondientes alcoholes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas

como nucleófilas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos estándares tales como *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 7ª Ed., John Wiley & Sons (2013), Carey y Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 5ª Ed., Springer (2007), *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations*, 2ª Ed., John Wiley & Sons (1999) (incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad), y similares.

El experto en la técnica apreciará fácilmente que ciertas reacciones se realizan mejor cuando otra funcionalidad está enmascarada o protegida en la molécula, evitando así reacciones secundarias no deseadas y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Con frecuencia los expertos en la técnica utilizan grupos protectores para lograr dichos rendimientos aumentados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están dentro del alcance del experto en la técnica. Se pueden encontrar ejemplos de muchas de estas manipulaciones, por ejemplo, en P. Wuts *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5ª Ed., John Wiley & Sons (2014), incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las marcas comerciales utilizadas en el presente documento son únicamente ejemplos que reflejan materiales ilustrativos utilizados al momento de la divulgación. Los expertos en la técnica reconocerán que se esperan variaciones en el lote, procesos de fabricación y similares. Por lo tanto, los ejemplos y las marcas comerciales utilizadas en ellos no son limitantes y no se pretende que sean limitantes, sino que son simplemente una ilustración de cómo un experto en la técnica puede elegir realizar una o más de las realizaciones de la divulgación.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H) (RMN) se midieron en los disolventes indicados en un espectrómetro Bruker NMR (Avance TM DRX300, 300 MHz para ^1H o Avance TM DRX500, 500 MHz para ^1H) o un espectrómetro Varian NMR (Mercury 400BB, 400 MHz para ^1H). Las posiciones pico se expresaron en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Las multiplicidades pico se representan como se indica a continuación, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; ABc, cuádruplete AB; quin, quintuplete; sex, sextuplete; sep, septuplete; non, noneto; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de dobletes de dobletes; d/ABc, doblete de cuádruplete

AB; dt, doblete de triplete; td, triplete de dobletes; dc, doblete de cuádrupletes; m, multiplete.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

salmuera = cloruro sódico acuoso saturado

5

CDCl_3 = cloroformo deuterado

DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre

DCE = dicloroetano

DCM = diclorometano

DHP = 3,4-dihidro-2*H*-pirano

10

DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

$\text{DMSO-}d_6$ = dimetilsulfóxido deuterado

15

ESIMS = espectrometría de masas por electronebulización

EtOAc = acetato de etilo

Et_3SiH = trietilsilano

HATU = Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio

20

HCl = ácido clorhídrico

HOAc = ácido acético

KOAc = acetato de potasio

K_3PO_4 = fosfato de potasio

LAH = anhídrido de litio y aluminio

25

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

MgSO_4 = sulfato de magnesio

MsCl = cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo)

MW = irradiación por microondas

30

NaBH_3CN = cianoborohidruro sódico

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = triacetoxi borohidruto sódico

NaHCO_3 = bicarbonato sódico

RMN = resonancia magnética nuclear

Pd/C = paladio sobre carbono

35

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ = dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)

$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ = dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II)

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)

PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio

t.a. = temperatura ambiente

5 TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa fina

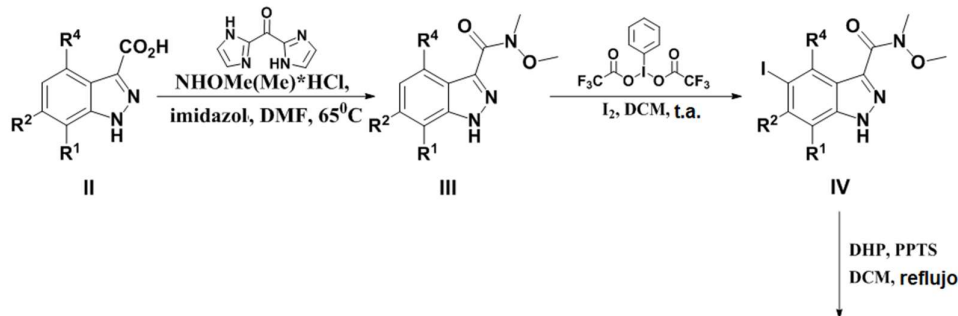
Tr-Cl = cloruro de trifenilmetilo (cloruro de tritilo)

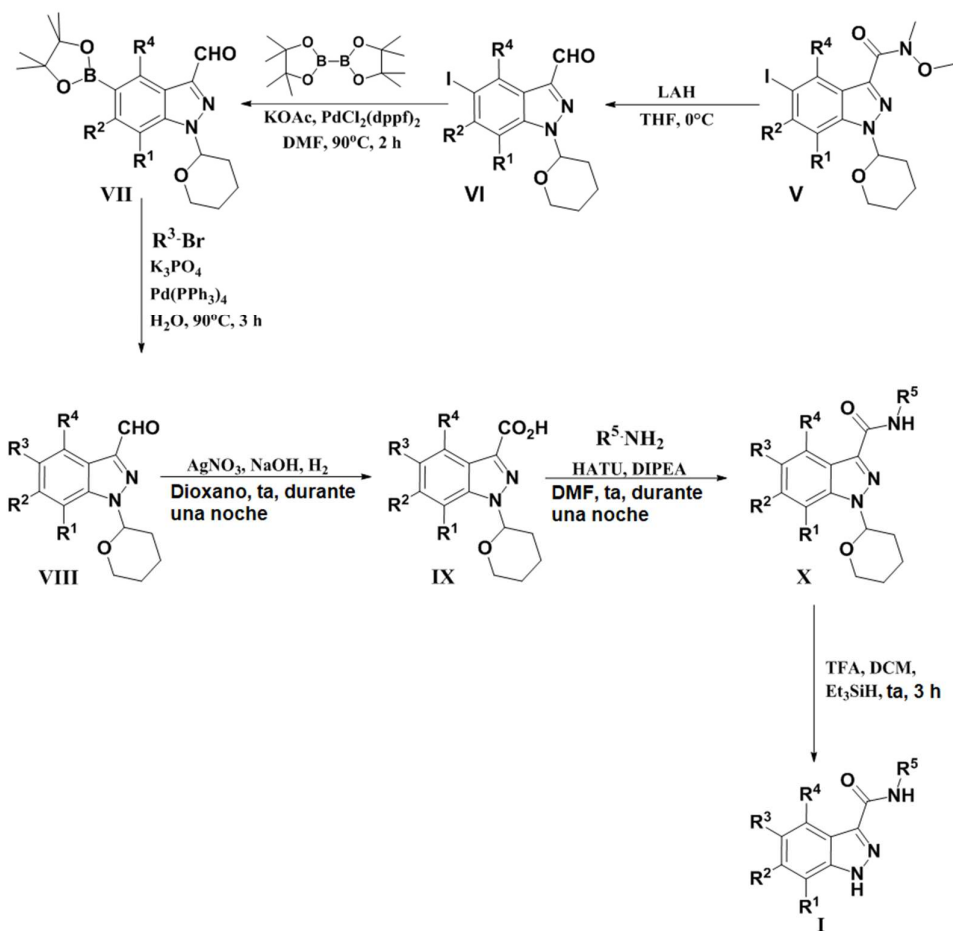
10 TsCl = Cloruro de 4-toluenosulfonilo (cloruro de tosilo)

Los siguientes esquemas de ejemplo se proporcionan para la orientación del lector, y colectivamente representan un método de ejemplo para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento. Además, otros métodos para preparar compuestos de la divulgación serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. El experto en la técnica está completamente equipado para preparar estos compuestos mediante los métodos dados en la bibliografía y esta divulgación. Las numeraciones de los compuestos utilizadas en los esquemas sintéticos representados a continuación están destinadas únicamente a estos esquemas específicos y no deben interpretarse ni confundirse con las mismas numeraciones en otras secciones de la solicitud. A menos que se indique de otro modo, todas las variables son las definidas anteriormente.

Procedimientos generales

25 Los compuestos de Fórmula I de la presente divulgación pueden prepararse como se representa en el Esquema 1.



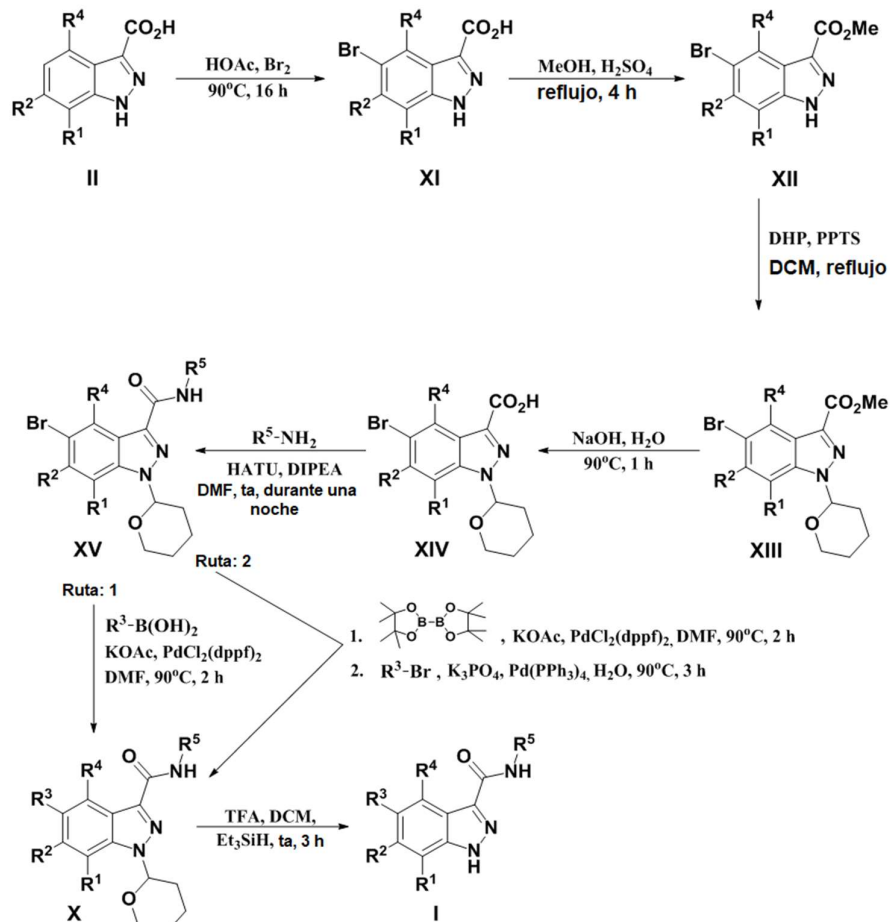


Esquema 1

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

Los compuestos de Fórmula I de la presente divulgación también pueden

prepararse como se representa en el Esquema 2.



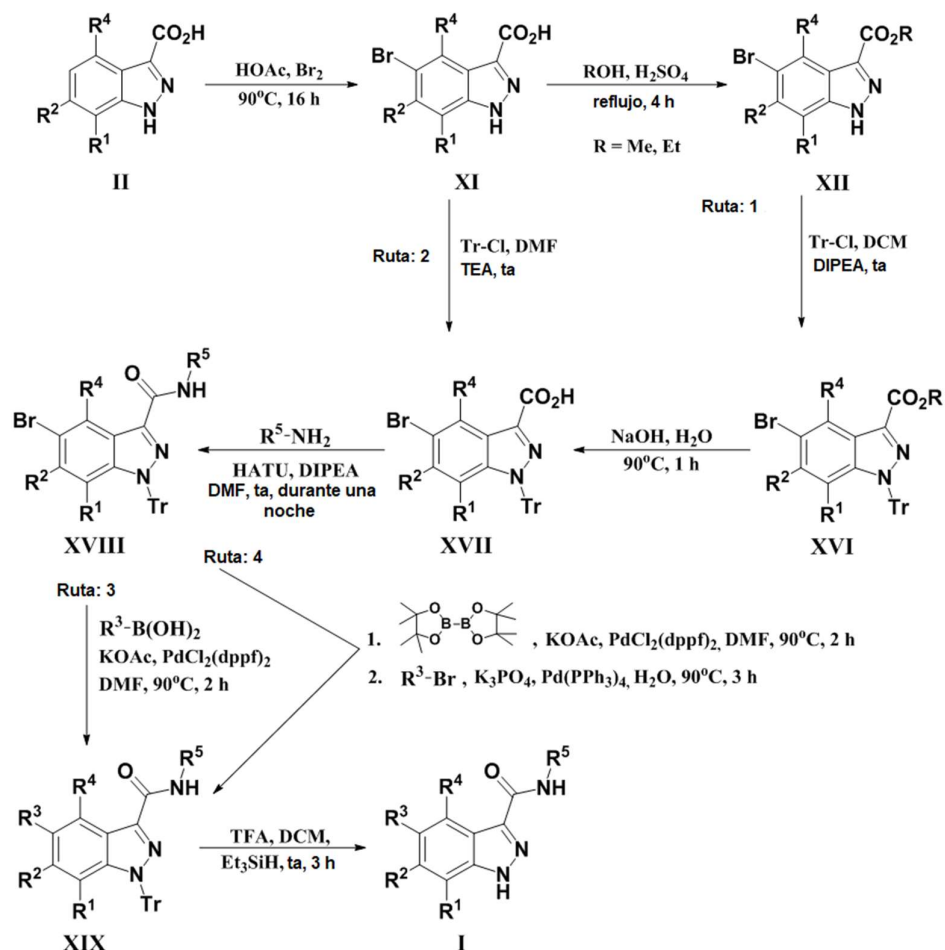
Esquema 2

5

El Esquema 2 describe un método alternativo para la preparación de derivados de indazol-3-carboxamida (I) por bromación de la posición 5 de indazol seguido de esterificación para formar el éster XII. El nitrógeno indazol es THP protegido y el éster se hidroliza en el ácido XIV. El ácido se acopla con una diversidad de aminas para producir la amida XV que después se acopla con una diversidad de ácidos borónicos (Ruta 1) para dar X. Como alternativa, XV puede convertirse en el éster boronato y después acoplarse a una diversidad de bromuros (Ruta 2) para producir X. La desprotección final del nitrógeno indazol produce los derivados de indazol-3-carboxamida deseados (I).

15

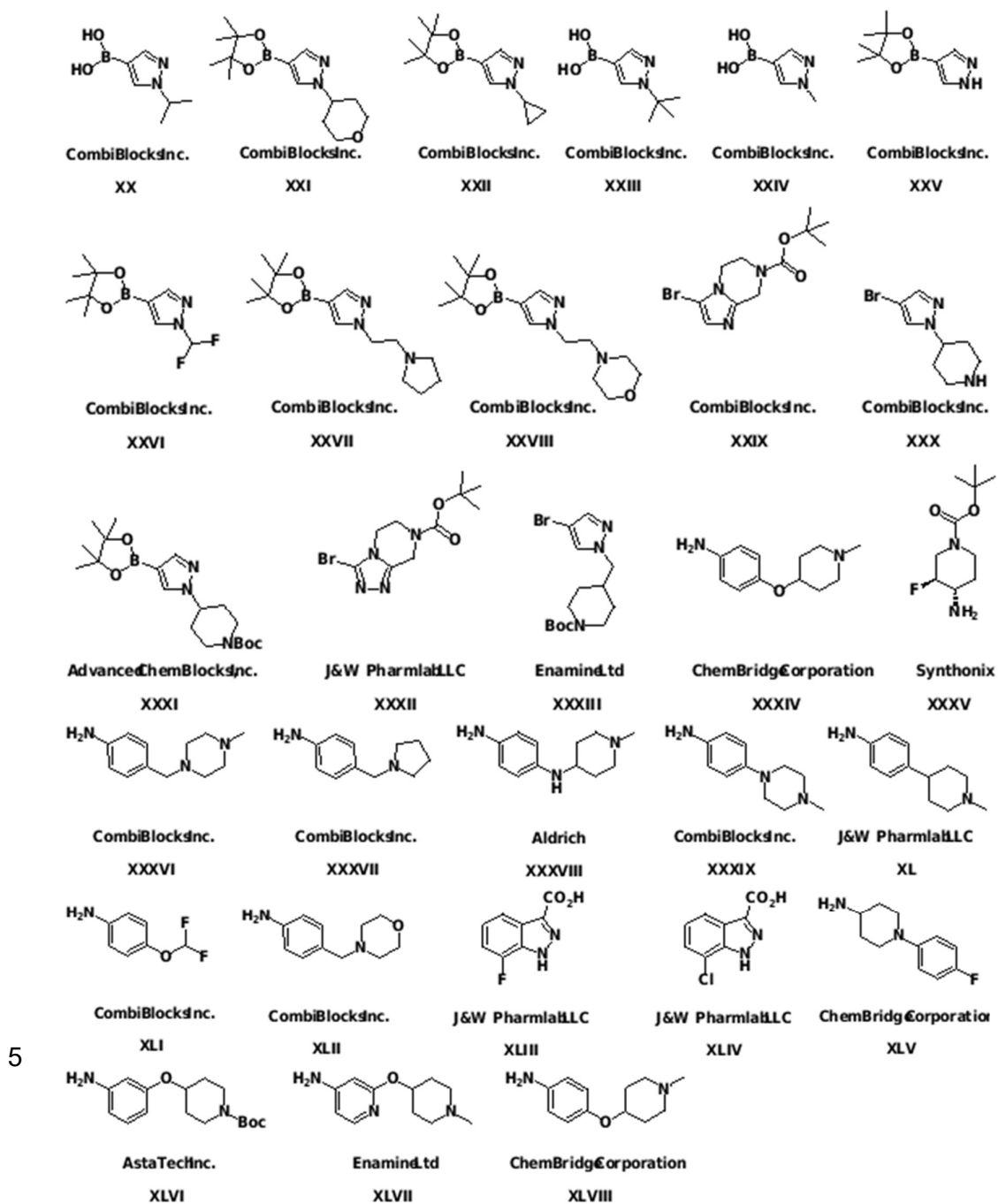
Los compuestos de Fórmula I de la presente divulgación también pueden prepararse como se representa en el Esquema 3.



Esquema 3

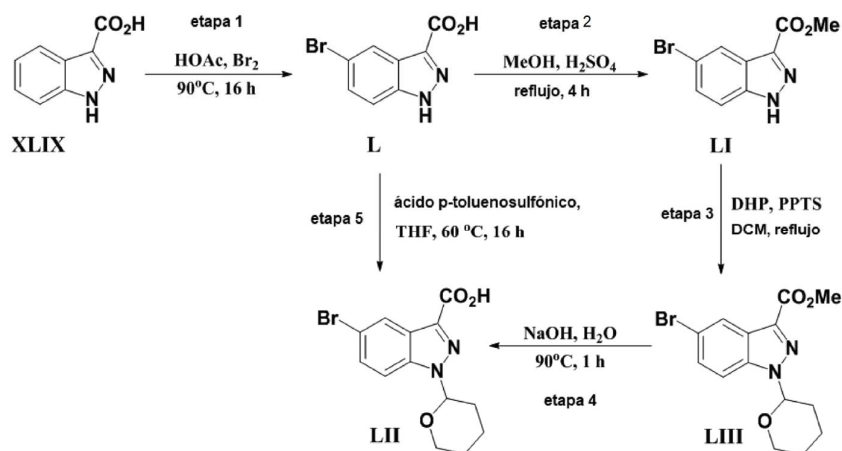
El Esquema 3 describe otro método alternativo para la preparación de derivados de indazol-3-carboxamida (I) por bromación de la posición 5 de indazol seguido ya sea de la Ruta 1: esterificación para formar el éster XII, a continuación protección con tritilo del nitrógeno indazol y después, finalmente, hidrolización del éster en el ácido XVII; o la Ruta 2: protección con tritilo del nitrógeno indazol directamente para dar el ácido XVII. El ácido se acopla con una diversidad de aminas para producir la amida XVIII que después se acopla con una diversidad de ácidos borónicos (Ruta 3) para dar XIX. Como alternativa, XVIII puede convertirse en el éster boronato y después acoplarse a una diversidad de bromuros (Ruta 4) para producir XIX. La desprotección final del nitrógeno indazol produce los derivados de indazol-3-carboxamida deseados (I).

Los siguientes son intermediarios disponibles comercialmente.



Ejemplos de compuestos ilustrativos

La preparación del intermedio ácido 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**LII**) se representa a continuación en el Esquema 4.



Etapa 1

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

Etapa 2

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

observado para $C_9H_7BrN_2O_2$ m/z 256,0 (M+H).

Etapas 3

Una suspensión de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**LI**) (1,35 g, 5,29 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (0,143 g, 0,56 mmol) y 3,4 dihidro-2H-pirano (1,02 ml, 11,90 mmol) en dicloroetano anhidro (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 h en una atmósfera de argón. La suspensión se convirtió en una solución transparente. La solución se enfrió y el exceso de disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución diluida de $NaHCO_3$ (sol. sat. de $NaHCO_3/H_2O$: 1:9). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (100 % de hexanos $\rightarrow$ 5:95 de EtOAc:hexanes) para obtener 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**LIII**) en forma de un sólido de color blanco (1,47 g, 4,34 mmol, 82 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 8,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H). 1,60-1,58 (m, 2H); ESIMS observado para $C_{14}H_{15}BrN_2O_3$ m/z 340,0 (M+H).

Etapas 4

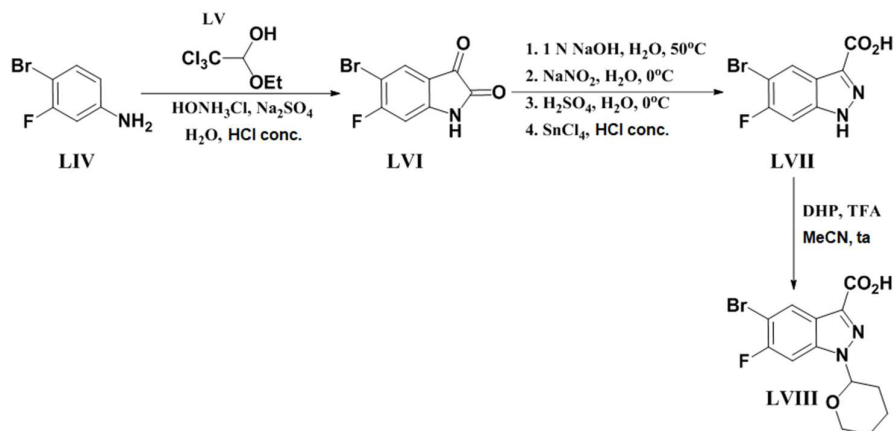
Se añadió una solución acuosa 2 N de NaOH (10 ml) a una suspensión de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**LIII**) (1,30 g, 3,83 mmol) en agua (20 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hielo-agua y se acidificó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

Etapas 5

A una solución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (**L**) (59,8 g, 248 mmol) en THF (800 ml) en una atmósfera de argón se le añadió 3,4 dihidro-2H-pirano (50,6 ml, 558 mmol) y p-TsOH (4,72 g, 24,8 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 60 °C durante 16 h. Se añadió una porción adicional de p-TsOH (0,025 equiv.) y 3,4 dihidro-2H-pirano (0,56 equiv.) y el reflujo continuó durante 5 h. La solución se concentró al vacío. Se añadió EtOAc al residuo y la suspensión se filtró y se secó a alto vacío durante una noche para producir ácido 5-bromo-1-

(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**LII**) en forma de un sólido de color blanco (49,07 g, 150,9 mmol, 60,8 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_{13}H_{13}BrN_2O_3$ m/z 326,3 ($M+H$).

La preparación del intermedio ácido 5-bromo-6-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**LVIII**) se representa a continuación en el Esquema 5.



Esquema 5

Etapas 1

A una solución de 4-bromo-3-fluoro-anilina (**LIV**) (5 g, 26,3 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de hidroxilamina (6,58 g, 94,7 mmol, 3,6 equiv.), sulfato de sodio (29,9 mmol, 210,5 mmol, 8 equiv.), HCl conc. (1,49 ml) en agua (180 ml) se le añadió 2,2,2-tricloro-1-etoxietanol (**LV**) (6,11 g, 31,6 mmol, 1,21 equiv.) y después la mezcla se calentó a 55 °C durante 20 h. Después, los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 60 °C durante 3 h. Después, los sólidos se añadieron en lotes a H_2SO_4 (15,5 ml) a 60 °C a tal velocidad que se mantuvo la temperatura por debajo de 70 °C. Después, esta mezcla se calentó a 80 °C durante 20 min y después se vertió sobre hielo. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 60 °C para producir 5-bromo-6-fluoro-indolin-2,3-diona (**LVI**) (5,33 g, 21,8 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ ppm 6,94 (d, $J=8,78$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=7,14$ Hz, 1H), 11,28 (s, 1H); ESIMS observado para $C_8H_3BrFNO_2$ m/z 245,8 ($^{81}BrM+H$).

Etapas 2

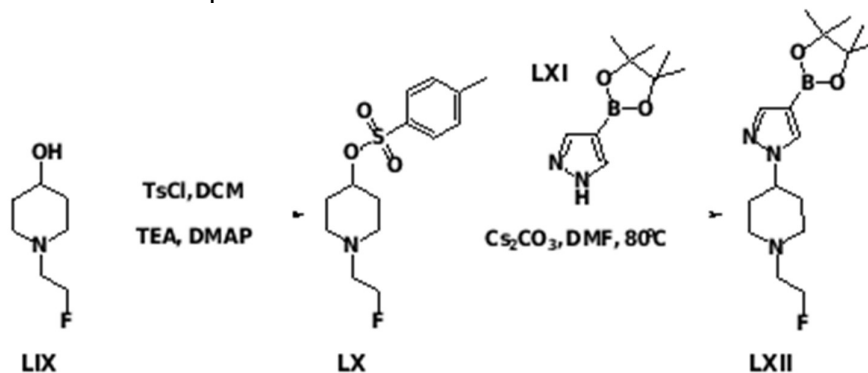
Se añadió 5-bromo-6-fluoro-indolin-2,3-diona (**LVI**) (4,34 g, 17,8 mmol, 1 equiv.) a NaOH 1 N (19,5 ml) y se calentó a 50 °C durante 1 h. Después, la

mezcla de color parduzco se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, esta mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de nitrato de sodio (1,23 g, 17,8 mmol, 1 equiv.) en agua (4,4 ml) y se agitó a 0 °C durante 20 min. Esta solución se añadió a una solución de H₂SO₄ (1,9 ml, 35,6 mmol, 2 equiv.) en agua (37 ml) a 0 °C durante 15 min, usando una pipeta Pasteur con la punta siempre por debajo de la superficie de la solución. Esta solución se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió cloruro de estaño (II) (8,1 g, 42,7 mmol, 2,4 equiv.) en HCl conc. (16,8 ml) a 0 °C durante 30 min y la mezcla se agitó durante 2 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para producir ácido 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico (**LVII**) (4,2 g, 91,1 % de rendimiento) de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 7,70 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=6,59 Hz, 1H), 14,02 (s a, 1H); ESIMS observado para C₈H₄BrFN₂O₂ *m/z* 258,6 (⁷⁹BrM+H).

Etapas 3

A una solución de ácido 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico (**LVII**) (2,0 g, 7,72 mmol) en MeCN (12 ml) se le añadieron TFA (30 µl, 0,40 mmol) y DHP (2,2 ml, 15,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice [CHCl₃ al 100 % (TFA al 0,1 %) → MeOH al 10 %/CHCl₃ (TFA al 0,1 %)] para dar ácido 5-bromo-6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**LVIII**) en forma de un sólido de color amarillo (2,11 g, 6,14 mmol, 79,5 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,67-1,86 (m, 3H), 1,96-2,11 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 1H), 3,67-3,83 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 1H), 5,95 (dd, *J*=2,47 Hz, *J*=9,61 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

La preparación del intermedio 1-(2-fluoroetil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXII**) se representa a continuación en el Esquema 6.



Esquema 6

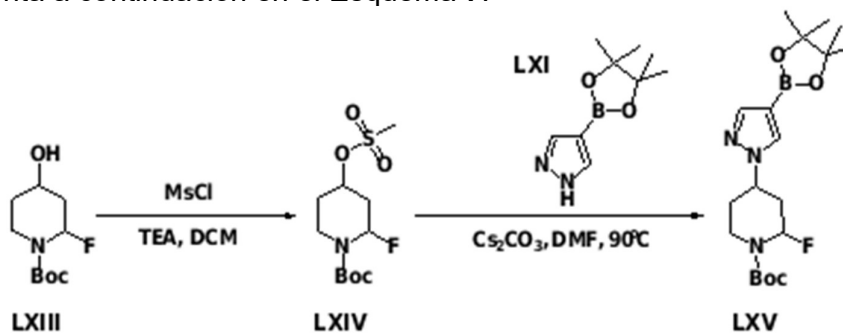
Etapas 1

A una solución de TsCl (1,684 g, 8,83 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadieron trietilamina (1,420 ml, 10,19 mmol), DMAP (0,083 g, 0,679 mmol) seguido de la adición gota a gota de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-ol (**LIX**) (1 g, 6,79 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó en una columna de sílice (hexanos al 100 %→EtOAc al 70 %/hexanos) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-ilo (**LX**) en forma de aceite de color pardo (1,18 g, 3,92 mmol, 57,6 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_{16}H_{27}BFN_3O_2$ m/z 302,1 (M+H).

Etapas 2

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**LXI**) (0,3 g, 1,546 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-ilo (**LX**) (0,513 g, 1,701 mmol) y CS_2CO_3 (0,655 g, 2,010 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 1-(2-fluoroetil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXII**) en forma de aceite de color pardo (0,2 g, 0,619 mmol, 40,0 % de rendimiento). Se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESIMS observado para $C_{10}H_{16}N_4$ m/z 324,2 (M+H).

La preparación del intermedio 2-fluoro-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**LXV**) se representa a continuación en el Esquema 7.



Esquema 7

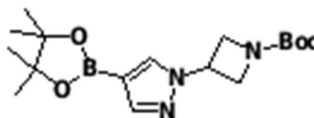
Etapas 1

A una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**LXIII**) (1 g, 4,56 mmol) en DCM (10 ml) y trietilamina (0,954 ml, 6,84 mmol) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,426 ml, 5,47 mmol). La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó en EtOAc. La solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (sulfate sódico) y se concentró al vacío para proporcionar 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**LXIV**) en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 4,37 mmol, 95,8 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,36 - 1,44 (m, 9 H), 1,77 - 1,96 (m, 2 H), 2,88 - 3,12 (m, 1 H), 3,13 - 3,23 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,87 (s a, 1 H), 4,02 - 4,14 (m, 1 H), 4,79 - 5,00 (m, 2 H); ESIMS observado para C₁₉H₃₁BFN₃O₄ *m/z* 298,1 (M+H).

Etapas 2

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**LXI**) (0,2 g, 1,031 mmol), 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**LXIV**) (0,337 g, 1,134 mmol) y Cs₂CO₃ (0,470 g, 1,443 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos al 0 %→100 %) para dar 3-fluoro-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**LXV**) en forma de un aceite incoloro (210 mg, 0,531 mmol, 51,5 % de rendimiento). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS observado para C₁₉H₃₁BFN₃O₄ *m/z* 396,2 (M+H).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 7 anterior.

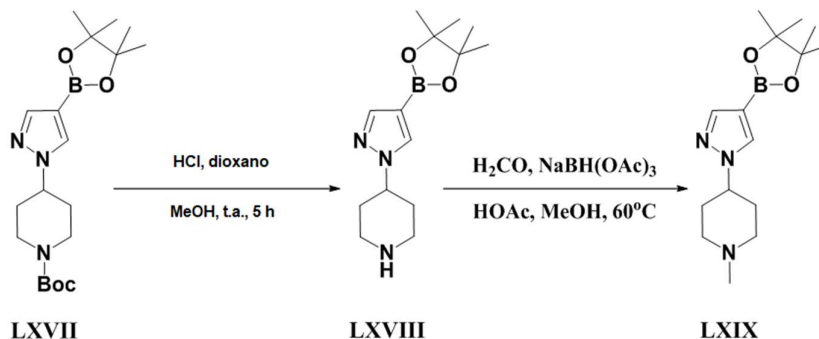


LXVI

3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**LXVI**): Aceite incoloro (1,7 g, 4,87 mmol, 94,6 % de rendimiento). ESIMS observado para C₁₇H₂₈BN₃O₄ *m/z* 350,2 (M+H).

La preparación del intermedio 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXIX**) se representa a continuación

en el Esquema 8.



Esquema 8

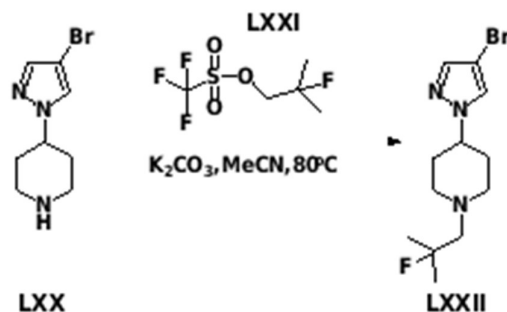
Etapas 1

- 5 A una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**LXVII**) (2,5 g, 6,63 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HCl 4 M (4,97 ml, 19,88 mmol) en dioxano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró, se resuspendió en CHCl_3 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica
- 10 se separó y la capa acuosa se extrajo con iPA al 20 %/ CHCl_3 (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para producir 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXVIII**).

Etapas 2

- 15 A una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXVIII**) en MeOH (15 ml) se le añadieron formaldehído (0,493 ml, 6,63 mmol) y ácido acético (1,138 ml, 19,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,21 g, 19,88 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h más. La reacción
- 20 se enfrió y se interrumpió con NaHCO_3 acuoso saturado hasta pH ~7-8. La mezcla se extrajo con CHCl_3 (2 X) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXIX**) en forma de un sólido de color blanco (0,32 g, 1,099 mmol, 16,58 % de rendimiento). ESIMS observado para
- 25 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_2$ m/z 292,0 (M+H).

La preparación del intermedio 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (**LXXII**) se representa a continuación en el Esquema 9.

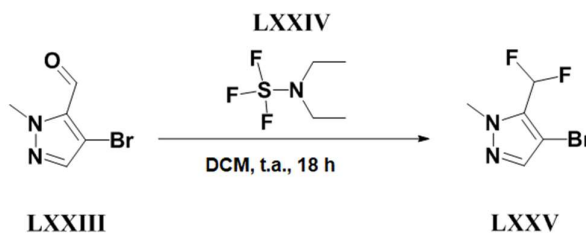


Esquema 9

Etapas 1

A una suspensión de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidina (0,5 g, 2,173 mmol) (**LXX**) y K_2CO_3 (0,901 g, 6,52 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (**LXXI**) (0,731 g, 3,26 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 15 h y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera; se secó, se filtró y se concentró para dar 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (**LXXII**) en forma de un sólido de color blanquecino (0,65 g, 2,137 mmol, 98,3 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (d, $J=21,40$ Hz, 6 H), 1,89 - 1,96 (m, 4 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H), 2,46 (d, $J=23,10$ Hz, 2 H), 2,96 (d a, $J=12,35$ Hz, 2 H), 4,06 - 4,15 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H); ESIMS observado para $C_{12}H_{19}BrFN_3$ m/z 306,1 (M+H).

La preparación del intermedio 4-bromo-5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol (**LXXV**) se representa a continuación en el Esquema 10.



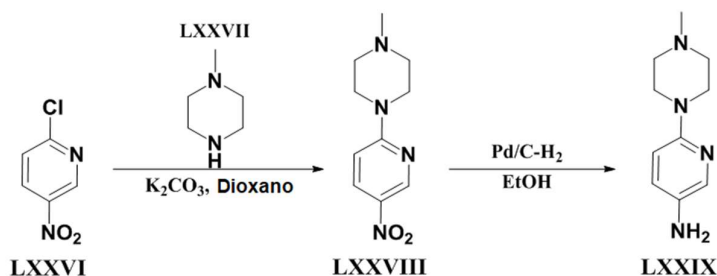
Esquema 10

Etapas 1

A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (**LXXIII**) (0,5 g, 2,65 mmol) en DCM (10 ml), en una atmósfera de N_2 , se le añadió DAST (**LXXIV**) (0,874 ml, 6,61 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. El análisis por LC-MS mostró la finalización del material de partida y un nuevo producto con mayor tiempo de retención. La mezcla de reacción se

trató cuidadosamente con NaHCO_3 acuoso saturado y se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener 4-bromo-5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol (**LXXV**) en forma de un líquido de color pardo (0,125 g, 0,592 mmol, 22,39 % de rendimiento) que se usó para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS observado para $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrF}_2\text{N}_2$ m/z 211,1 (M+H).

La preparación del intermedio 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (**LXXIX**) se representa a continuación en el Esquema 11.



Esquema 11

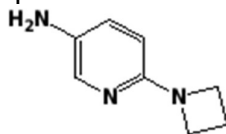
Etapas 1

A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (**LXXVI**) (3,17 g, 20,0 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadieron 1-metilpiperazina (**LXXVII**) (4,00 g, 40,0 mmol) y carbonato de potasio. La reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y se sometió a sonicación seguida de agitación durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua fría y se secó para dar 1-metil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina (**LXXVIII**) en forma de un sólido de color amarillo (3,85 g, 17,3 mmol, 86,6 % de rendimiento). ESIMS observado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ m/z 223,1 (M+H).

Etapas 2

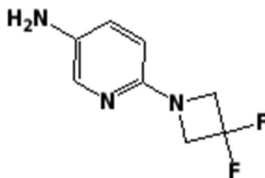
Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (40 mg) a una solución de 1-metil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina (**LXXVIII**) (3,80 g, 17,09 mmol) en EtOH (50,0 ml). El matraz se evacuó y se reemplazó con una atmósfera de hidrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de un lecho de Celite, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (**LXXIX**) en forma de un aceite viscoso de color pardo que solidificó al vacío (3,30 g, 17,1 mmol, cuantitativo). ESIMS observado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4$ m/z 193,0 (M+H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 11 anterior.



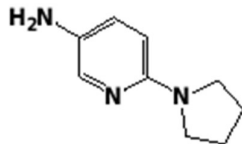
LXXX

- 5 6-(Azetidin-1-il)piridin-3-amina (**LXXX**): Sólido de color borgoña (1,45 g, 9,70 mmol, 99,3 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_8H_{11}N_3$ m/z 149,0 (M+H).



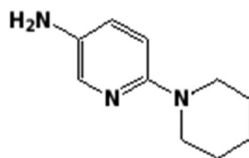
LXXXI

- 10 6-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)piridin-3-amina (**LXXXI**): Sólido de color púrpura (820 mg, 4,43 mmol, 89,9 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_8H_9F_2N_3$ m/z 186,0 (M+H).



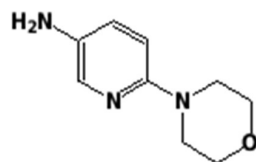
LXXXII

- 15 6-(Pirrolidin-1-il)piridin-3-amina (**LXXXII**): Aceite de color púrpura intenso (1,43 g, 8,77 mmol, 100 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_9H_{13}N_3$ m/z 164 (M+H).



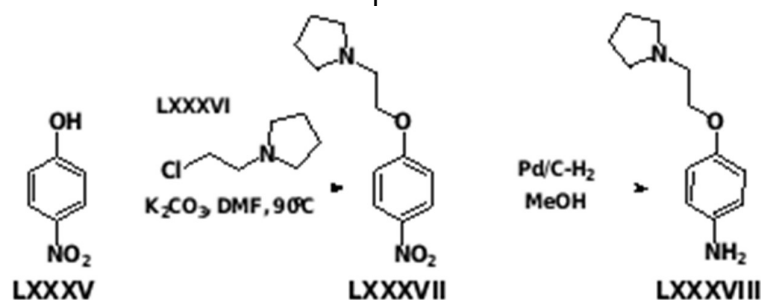
LXXXIII

- 20 6-(Piperidin-1-il)piridin-3-amina (**LXXXIII**): Aceite viscoso de color rojo oscuro (4,93 g, 27,81 mmol, 95,9 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,48-1,71 (m, 8H), 3,42-3,53 (m, 2H), 4,48 (s a, 2H), 6,59 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=9$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=3$ Hz, 1H); ESIMS observado para $C_{10}H_{15}N_3$ m/z 178,0 (M+H).

**LXXXIV**

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

La preparación del intermedio 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina (**LXXXVIII**) se representa a continuación en el Esquema 12.

**Esquema 12**

10 Etapas 1

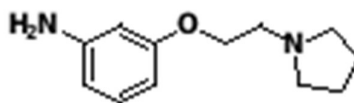
A una solución de 4-nitrofenol (**LXXXV**) (2,8 g, 20,0 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron 1-(2-cloroetil)pirrolidina HCl (**LXXXVI**) (3,4 g, 20,0 mmol) y carbonato de potasio (8,3 g, 60 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice ISCO (EtOAc al 50 %/hexanos→EtOAc al 100 %) para producir 1-(2-(4-nitrofenoxi)etil)pirrolidina (**LXXXVII**) en forma de un sólido de color amarillo (0,65 g, 2,75 mmol, 13,8 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_{12}H_{16}N_2O_3$ m/z 237,1 (M+H).

Etapas 2

Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (~7 mg) a una solución de 1-(2-(4-nitrofenoxi)etil)pirrolidina (**LXXXVII**) (0,65 g, 2,75 mmol) en MeOH (10,0 ml). El matraz se evacuó y se reemplazó con una atmósfera de hidrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de un lecho de Celite, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina

(**LXXXVIII**) en forma de un aceite de color amarillo (500 mg, 2,42 mmol, 88,1 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_{12}H_{18}N_2O$ m/z 207,0 (M+H).

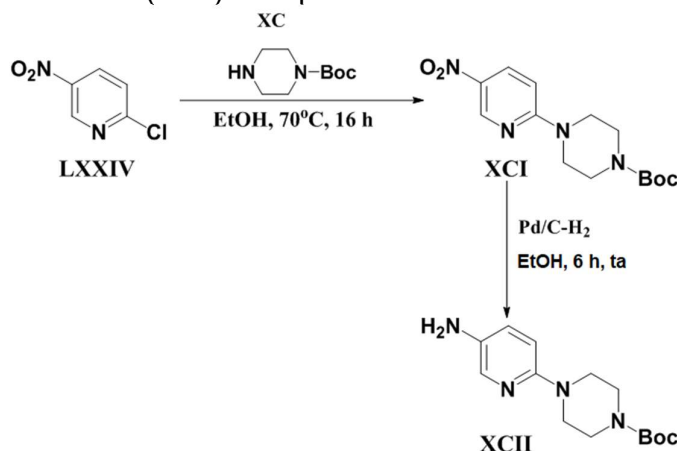
El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 12 anterior.



LXXXIX

3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina (**LXXXIX**): Aceite de color amarillo (2,19 g, 10,6 mmol, 66,1 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_{12}H_{18}N_2O$ m/z 207,1 (M+H).

La preparación del intermedio 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**XCII**) se representa a continuación en el Esquema 13.



Esquema 13

Etapas 1

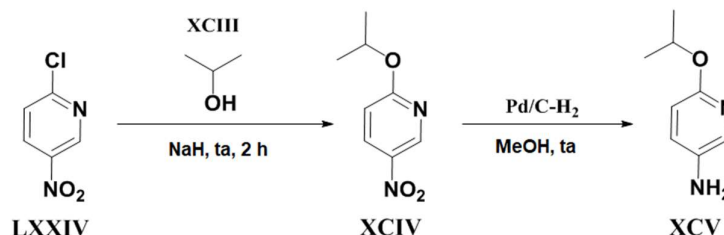
A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (**LXXIV**) (2,0 g, 12,6 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**XC**) (7,05 g, 37,9 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y después se disolvió en EtOAc. El EtOAc se lavó con NaOH 1 M, salmuera y después se secó sobre $MgSO_4$ para dar 4-(5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**XCI**) en forma de un sólido de color amarillo (4,94 g). ESIMS observado para $C_{14}H_{20}N_4O_4$ m/z 309,0 (M+H).

Etapas 2

La preparación del intermedio 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**XCII**) se realizó siguiendo el procedimiento enumerado en el Esquema 11, Etapa 2. Sólido de color púrpura (990 mg, 3,56 mmol,

cuantitativo). ESIMS observado para $C_{14}H_{22}N_4O_2$ m/z 278,8 (M+H).

La preparación del intermedio 6-isopropoxipiridin-3-amina (**XCV**) se representa a continuación en el Esquema 14.



5

Esquema 14

Etapas 1

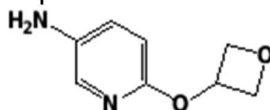
A una suspensión de 2-cloro-5-nitropiridina (**LXXIV**) (1,58 g, 10,0 mmol) en isopropanol (**XCIII**) (20 ml) se le añadió en porciones NaH (60 % en aceite mineral) (800 mg, 20 mmol). La solución se agitó en una atmósfera de Ar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió añadiendo gota a gota agua. La solución se concentró al vacío y el residuo se repartió entre $CHCl_3$ y agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con $CHCl_3$. El $CHCl_3$ combinado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (5:1 de EtOAc:hexano) para producir 2-cloro-5-nitropiridina (**XCIV**) en forma de un sólido de color amarillo (880 mg, 4,83 mmol, 48,3 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,34 (d, $J=6,5$ Hz, 6H), 5,38 (sep, $J=6,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J=2,5$ Hz, $J=9$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J=3$ Hz, 1H); ESIMS observado para $C_8H_{10}N_2O_3$ m/z 183,1 (M+H).

20

Etapas 2

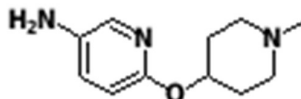
La preparación del intermedio 6-isopropoxipiridin-3-amina (**XCV**) se realizó siguiendo el procedimiento enumerado en el Esquema 11, Etapa 2. Aceite de color pardo (735 mg, 4,83 mmol, 100 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,21 (d, $J=6$ Hz, 6H), 4,68 (s, 2H), 5,01 (sep, $J=6$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=2,5$ Hz, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=3$ Hz, 1H); ESIMS observado para $C_8H_{12}N_2O$ m/z 153,1 (M+H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 14 anterior.



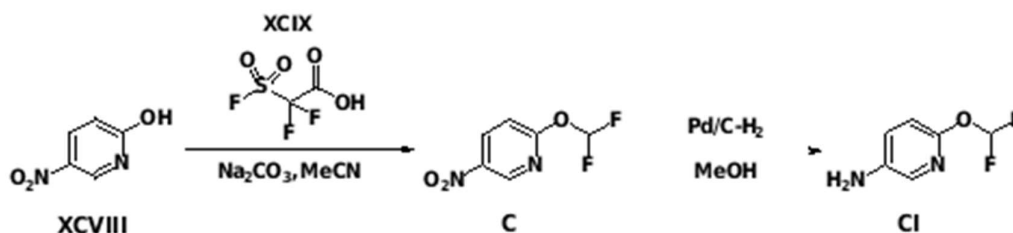
XCVI

6-(Oxetan-3-iloxi)piridin-3-amina (**XCVI**): Sólido de color amarillo (1,69 g, 10,0 mmol, 100 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 4,49 (dd, $J=5,5\text{Hz}$, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,75-4,85 (m, 4H), 5,38 (quin, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 6,60 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,02 (dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ m/z 167,0 (M+H).

**XCVII**

6-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina (**XCVII**): Sólido de color gris claro (2,99 g, 14,4 mmol, 96,0 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,58 (dtd, $J=12,62$, 9,19, 9,19, 3,84 Hz, 2 H), 1,84 - 1,92 (m, 2 H), 2,11 (t, $J=9,61$ Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,58 - 2,65 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 4,74 (tt, $J=8,75$, 4,15 Hz, 1 H), 6,49 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H), 6,97 (dd, $J=8,78$, 3,02 Hz, 1 H), 7,47 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ m/z 208,1 (M+H).

La preparación del intermedio 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina (**CI**) se representa a continuación en el Esquema 15.

**Esquema 15****Etapas 1**

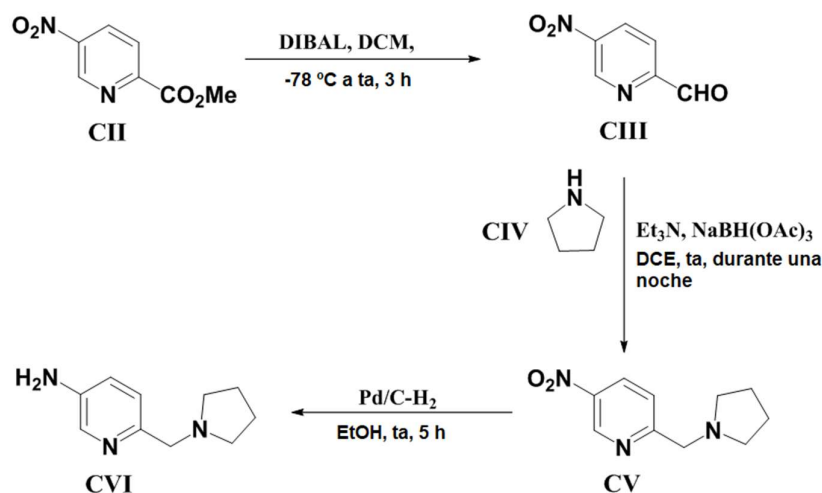
A una solución de 5-nitropiridin-2-ol (**XCVIII**) (1 g, 7,14 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C se le añadieron carbonato de sodio (1,513 g, 14,28 mmol), y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (**XCIX**) (1,107 ml, 10,71 mmol). La reacción se dejó agitar de 0 °C a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 0 %→10 %/hexano) para dar 2-(difluorometoxi)-5-nitropiridina (**C**) en forma de un aceite de color pardo claro (1,01 g, 5,31 mmol, 74,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 7,36 (d, $J=9,61$

Hz, 1 H), 7,82 (t, $J=71,70$ Hz, 1 H), 8,70 (dd, $J=9,06$, 2,74 Hz, 1 H), 9,15 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H); ESIMS observado para $C_6H_4F_2N_2O_3$ m/z 191,0 (M+H).

Etapas 2

La preparación del intermedio 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina (**CI**) se realizó siguiendo el procedimiento enumerado en el Esquema 11, Etapa 2. Aceite de color pardo (0,82 g, 5,12 mmol, 97,3 % de rendimiento). ESIMS observado para $C_6H_6F_2N_2O$ m/z 161,1 (M+H).

La preparación del intermedio 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina (**CV**) se representa a continuación en el Esquema 16.



Esquema 16

Etapas 1

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

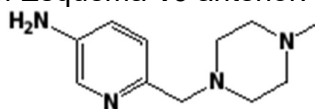
Etapas 2

La preparación de 5-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina (**CV**) se realizó siguiendo el procedimiento enumerado en el Esquema 21, Etapa 1. Aceite de color púrpura (0,41 g, 1,98 mmol, 86 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,28 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 8,56 (dd, $J=11\text{Hz}$, 3Hz, 1H), 7,72 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,53-2,50 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 4H).

Etapa 3

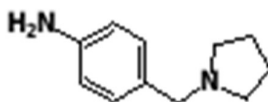
La preparación del intermediario 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina (**CVI**) se realizó siguiendo el procedimiento enumerado en el Esquema 11, Etapa 2. Aceite de color pardo oscuro (0,35 g, 1,97 mmol, cuantitativo). ESIMS observado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$ m/z 178 ($\text{M}+\text{H}$).

Los siguientes intermediarios se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 16 anterior.



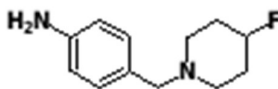
CVII

6-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-amina (**CVII**): Aceite de color pardo (120 mg, 0,58 mmol, 100 % de rendimiento). ESIMS observado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4$ m/z 207,0 ($\text{M}+\text{H}$).



CVIII

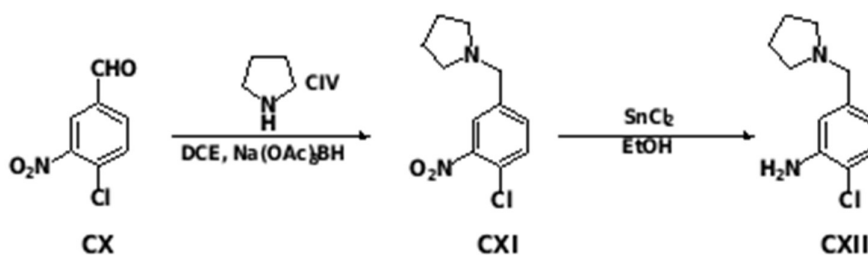
4-(Pirrolidin-1-ilmetil)anilina (**CVIII**): Aceite de color pardo claro (1,64 g, 9,30 mmol, 101 % de rendimiento). ESIMS observado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$ m/z 177,1 ($\text{M}+\text{H}$).



CIX

4-((4-Fluoropiperidin-1-il)metil)anilina (**CIX**): Aceite de color pardo claro (0,78 g, 3,75 mmol, 74,4 % de rendimiento). ESIMS observado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2$ m/z 209,1 ($\text{M}+\text{H}$).

La preparación del intermediario 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (**CXII**) se representa a continuación en el Esquema 17.



Esquema 17

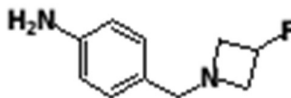
Etapas 1

A una solución en agitación de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (**CX**) (1,5 g, 8,08 mmol) en DCE (40 ml) se le añadió pirrolidina (**CIV**) (0,664 ml, 8,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (3,43 g, 16,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat., se diluyó con DCM, la capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ ac. sat., H₂O y NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna sobre gel de sílice (hexanos al 100 %→hexanos:EtOAc, 2,5:1) para obtener 1-(4-cloro-3-nitrobencil)pirrolidina (**CXI**) (1,39 g, 5,78 mmol, 71,4 % de rendimiento). ESIMS observado para C₁₁H₁₃ClN₂O₂ *m/z* 241,0 (M+H).

Etapas 2

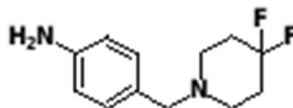
Una mezcla de 1-(4-cloro-3-nitrobencil)pirrolidina (**CXI**) (1,39 g, 5,78 mmol) y cloruro de estaño (II) (5,48 g, 28,9 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los disolventes se concentraron al vacío, el residuo se tomó en agua, se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl ac. sat., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se secó a alto vacío para obtener 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (**CXII**) (0,61 g, 2,90 mmol, 50,1 % de rendimiento) que se usó para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS observado para C₁₁H₁₅ClN₂ *m/z* 211,0 (M+H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 17 anterior.

**CXIII**

4-((3-Fluoroazetidin-1-il)metil)anilina (**CXIII**): Aceite de color pardo (226 mg, 1,254 mmol, 23,96 % de rendimiento). ESIMS observado para C₁₀H₁₃FN₂

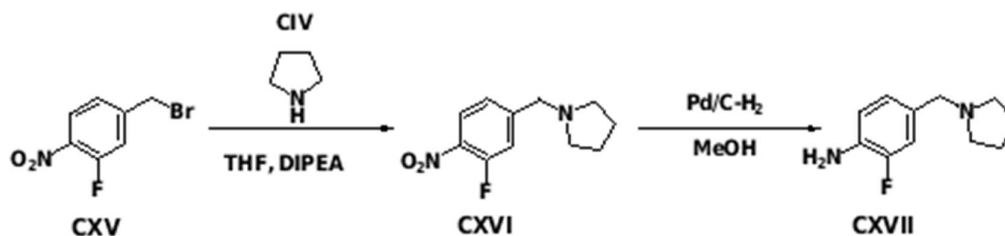
m/z 181,0 (M+H).



CXIV

4-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)anilina (**CXIV**): Aceite de color pardo (0,16 g, 0,707 mmol, 12,33 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,91 (ddd, $J=19,90$, 14,13, 5,76 Hz, 4 H), 2,41 (s, 4 H), 3,33 (s, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 6,50 (d, $J=8,23$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J=8,23$ Hz, 2 H); ESIMS observado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$ m/z 227,1 (M+H).

La preparación del intermedio 2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (**CXVII**) se representa a continuación en el Esquema 18.



Esquema 18

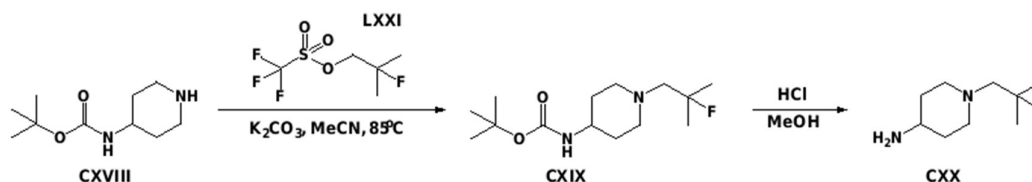
Etapas 1

A una solución de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-nitrobenceno (**CXV**) (0,404 g, 1,726 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DIPEA (0,452 ml, 2,59 mmol) a 0 °C. Se añadió lentamente pirrolidina (**CIV**) (0,157 ml, 1,899 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se concentró al vacío y se purificó a través de una columna de gel de sílice (EtOAc al 50 %→100 %/Hexanos) para producir 1-(3-fluoro-4-nitrobenzyl)pirrolidina (**CXVI**) en forma de un aceite de color amarillo (0,220 g, 0,981 mmol, 56,8 % de rendimiento). ESIMS observado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ m/z 225,1 (M+H).

Etapas 2

La preparación del intermedio 2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (**CXVII**) se realizó siguiendo el procedimiento enumerado en el Esquema 11, Etapa 2. Aceite de color ámbar (0,212 g, 1,091 mmol, 100 % de rendimiento). ESIMS observado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_2$ m/z 195 (M+H).

La preparación del intermedio 1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-amina (**CXX**) se representa a continuación en el Esquema 19.



Esquema 19

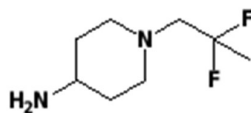
Etapas 1

Una mezcla de piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (**CXVIII**) (50,0 g, 250 mmol), trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (**LXXI**) (84 g, 374 mmol) y carbonato de potasio (69,0 g, 499 mmol) en acetonitrilo (480 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc/agua, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los disolventes se eliminaron al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos para obtener (1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (**CXIX**) (72,9 g, 266 mmol, 106 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo-blanco. ESIMS observado para C₁₄H₂₇FN₂O₂ *m/z* 274,9 (M+H).

Etapas 2

Se añadió (1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (**CXIX**) (68,5 g, 250 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 12 N en MeOH (41,6 ml, 499 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al alto vacío para recuperar un rendimiento cuantitativo de 1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-amina (**CXX**), 2HCl (62,1 g, 251 mmol, 101 % de rendimiento). Se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS observado para C₉H₁₉FN₂ *m/z* 175,1 (M+H).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 19 anterior.

**CXXI**

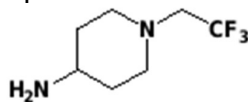
1-(2,2-Difluoropropil)piperidin-4-amina (**CXXI**): Aceite de color pardo (1,685 g, 6,71 mmol, 74,7 % de rendimiento). ESIMS observado para C₈H₁₆F₂N₂ *m/z* 179,1 (M+H).

La preparación del intermedio 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-amina (**CXXIV**) se representa a continuación en el Esquema 20.

Etapas 1

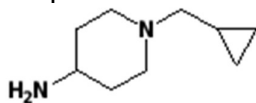
Etapas 2

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema **20** anterior.



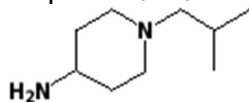
25

1-(2,2,2-Trifluoroetil)piperidin-4-amina (**CXXV**): Aceite de color pardo (2,1 g, 11,5 mmol). ESIMS observado para $C_7H_{13}F_3N_2$ m/z 183,1 (M+H).

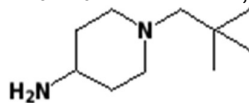


CXXVI

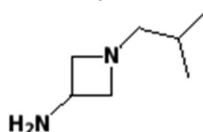
1-(Ciclopropilmetil)piperidin-4-amina (**CXXVI**): Aceite de color pardo (1,96 g, 12,6 mmol). ESIMS observado para $C_9H_{18}N_2$ m/z 155,0 (M+H).

**CXXVII**

5 1-Isobutylpiperidin-4-amina (**CXXVII**): Sólido de color blanco (14,48 g, 92,7 mmol). ESIMS observado para $C_9H_{20}N_2$ m/z 156,5 (M+H).

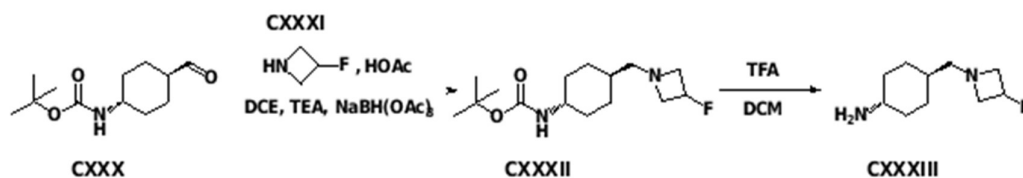
**CXXVIII**

10 1-Neopentilpiperidin-4-amina (**CXXVIII**): Sólido de color naranja (600 mg, 3,52 mmol). ESIMS observado para $C_{10}H_{22}N_2$ m/z 170,9 (M+H).

**CXXIX**

1-Isobutilazetidin-3-amina (**CXXIX**): Sólido de color blanco (0,524 g, 3,18 mmol). ESIMS observado para $C_7H_{16}N_2$ m/z 129,2 (M+H).

15 La preparación del intermedio (1r,4r)-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexan-1-amina (**CXXXIII**) se representa a continuación en el Esquema 21.

**Esquema 21**

20 Etapas 1

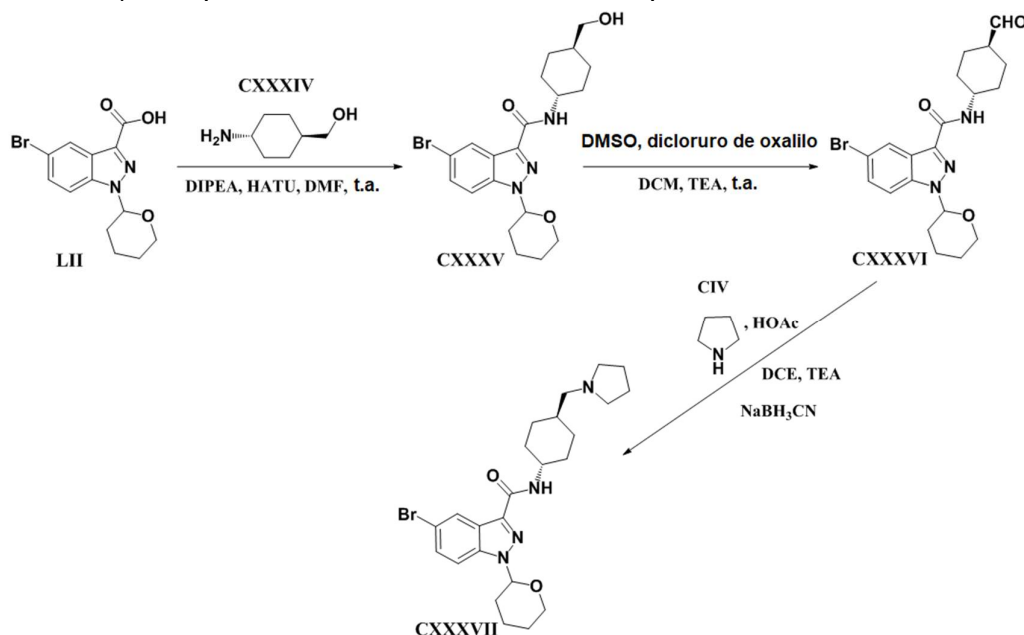
A una solución de trans-4-formilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (**CXXX**) (2,0 g, 8,8 mmol) in DCE (50 ml) se le añadió 3-fluoroazetidina, HCl (**CXXXI**) (1,227 g, 11,0 mmol) [pretratado con HOAc (1,511 ml, 26,4 mmol)] seguido de la adición de trietilamina (1,533 ml, 11,0 mmol). Después de 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,73 g, 17,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los disolventes se concentraron al vacío

para producir trans-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo en bruto (**CXXXII**) en forma de un sólido de color blanco (2,091 g, 7,3 mmol, 83,0 % de rendimiento). Se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 0,79 - 0,91 (m, 1 H), 1,02 - 1,14 (m, 1 H), 1,37 (d, *J*=3,84 Hz, 12 H), 1,41 (d a, *J*=4,94 Hz, 2 H), 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 2,24 (d, *J*=6,86 Hz, 1 H), 2,31 (d a, *J*=4,67 Hz, 1 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,10 (s a, 1 H), 3,40 (s a, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 2 H), 5,10 (dsxt, *J*=58,00, 5,20 Hz, 1 H); ESIMS observado para C₁₅H₂₇FN₂O₂ *m/z* 287,2 (M+H).

Etapa 2

A una solución de trans-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (**CXXXII**) (0,859 g, 3 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió gota a gota TFA (6 ml, 78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se secó a alto vacío. La (1*r*,4*r*)-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexan-1-amina en bruto (**CXXXIII**) se usó para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS observado para C₁₀H₁₉FN₂ *m/z* 187,1 (M+H).

La preparación del intermedio 5-bromo-N-((1*r*,4*r*)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXVII**) se representa a continuación en el Esquema 22.



Esquema 22

Etapa 1

A una solución de *trans*-4-aminociclohexil)metanol (**CXXXIV**) (1,0 g, 6,04 mmol) y HATU (2,78 g, 7,30 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DIPEA (4,03 ml, 23,07 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**LII**) (2,5 g, 7,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por LC-MS de la mezcla mostró una próxima finalización del material de partida. Los disolventes se concentraron al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los disolventes se eliminaron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando (EtOAc al 90→100 %/hexanos) para obtener 5-bromo-N-*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXV**) en forma de un sólido de color blanco (2,06 g, 4,72 mmol, 61,4 % de rendimiento). ESIMS observado para C₂₀H₂₆BrN₃O₃ *m/z* 438,1 (M+H).

15 Etapas 2

A una solución de DMSO (0,464 ml, 6,53 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar se le añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (0,285 ml, 3,27 mmol) en DCM (3,00 ml). Después de 15 min, se añadió 5-bromo-N-*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXV**) (0,95 g, 2,177 mmol) en DCM (5,00 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió gota a gota trietilamina (0,910 ml, 6,53 mmol) y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró una conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y DCM, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y los disolventes se concentraron al vacío para obtener *trans*-5-bromo-N-(4-formilciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXVI**) en forma de un sólido mullido de color blanco (0,875 g, 2,015 mmol, 93 % de rendimiento). Se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESIMS observado para C₂₀H₂₄BrN₃O₃ *m/z* 434,1 (M+H).

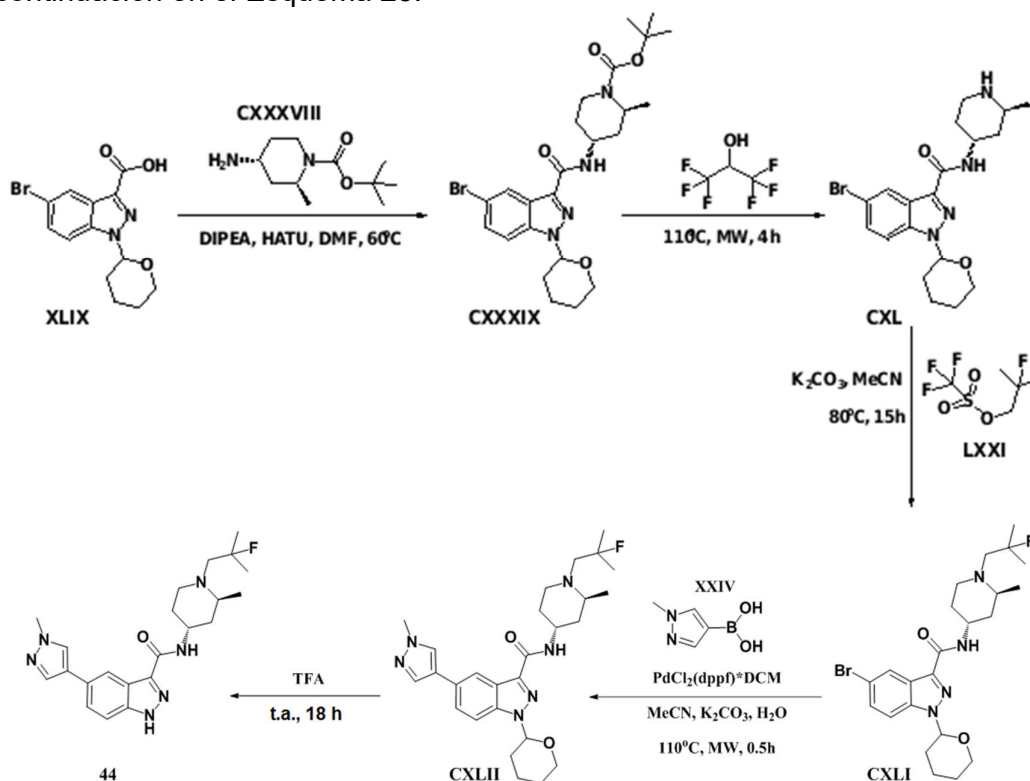
30 Etapas 3

A una solución de *trans*-5-bromo-N-(4-formilciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXVI**) (0,434 g, 1 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió pirrolidina (**CIV**) (0,249 ml, 3,0 mmol) seguido de la adición de ácido acético (0,286 ml, 5,0 mmol). Después de 15 min, se añadió cianoborohidruro

sódico (0,126 g, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los disolventes se concentraron al vacío para producir la *trans*-5-bromo-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida en bruto (**CXXXVII**) en forma de un sólido gomoso (0,489 g, 1,0 mmol, 100 % de rendimiento). Se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESIMS observado para C₂₄H₃₃BrN₄O₂ m/z 489,2 (M+H).

Ejemplo 1.

La preparación de N-((2S,4R)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**44**) se representa a continuación en el Esquema 23.



Esquema 23

Etapas 1

A una solución de ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**XLIX**) (0,745 g, 2,29 mmol) y HATU (0,827 g, 2,176 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIPEA (0,80 ml, 4,58 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió 4-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *trans*-

terc-butilo (**CXXXVIII**) (0,5 g, 2,33 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. El análisis por LC-MS de la mezcla mostró una próxima finalización del material de partida. Los disolventes se concentraron al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los disolventes se eliminaron al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0→50 %/hexanos) para obtener 4-(5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamido)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (**CXXXIX**) en forma de un sólido de color blanco (1,194 g, 2,290 mmol, 100 % de rendimiento). ESIMS observado C₂₄H₃₃BrN₄O₄ *m/z* 544,4 (M+Na).

Etapas 2

Una solución de 4-(5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamido)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (**CXXXIX**) (1,19 g, 2,282 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (10 ml, 2,282 mmol) se calentó a 110 °C durante 4 h con irradiación por microondas. Los disolventes se concentraron, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (NH₃ 7 N al 0→30 %/MeOH/CHCl₃) para obtener 5-bromo-N-((2S,4R)-2-metilpiperidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXL**) en forma de un sólido de color blanco (0,576 g, 1,367 mmol, 59,9 % de rendimiento). ESIMS observado para C₁₉H₂₅BrN₄O₂ *m/z* 422,2 (M+H).

Etapas 3

A una solución de *trans*-5-bromo-2-metilpiperidin-4-il-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXL**) (0,576 g, 1,367 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,567 g, 4,10 mmol) seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (**LXXI**) (0,383 g, 1,709 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 15 h. Los disolventes se concentraron, el residuo se repartió entre EtOAc y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los disolventes se eliminaron al vacío y se secaron a alto vacío para obtener 5-bromo-N-((2S,4R)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLI**) (0,67 g, 1,352 mmol, 98,9 % de rendimiento). Se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESIMS observado para C₂₃H₃₂BrFN₄O₂ *m/z* 496,2 (M+1).

Etapas 4

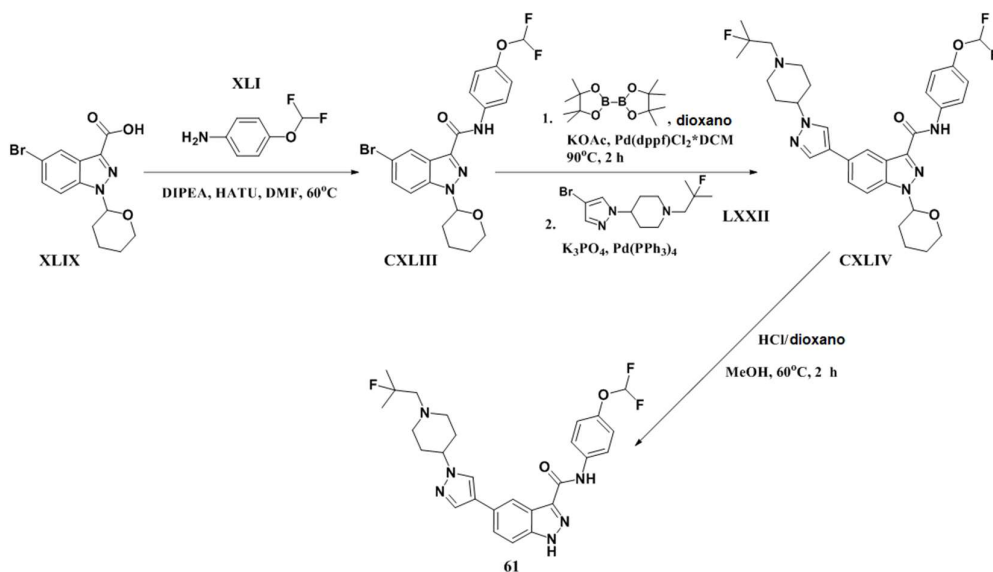
A una solución de *trans*-5-bromo-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLI**) (0,22 g, 0,444 mmol), ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (**XXIV**) (0,084 g, 0,666 mmol), y aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,018 g, 0,022 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se añadió una solución 2 M de carbonato de potasio (0,666 ml, 1,332 mmol) y se burbujeó gas N₂ en la mezcla durante 10 min. Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante 0,5 h con irradiación por microondas. La mezcla se enfrió, la capa orgánica se separó, se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0→70 %/hexanos) para obtener N-((2S,4R)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLII**) en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 0,201 mmol, 45,3 % de rendimiento). ESIMS observado para C₂₇H₃₇FN₆O₂ *m/z* 497,3 (M+1).

Etapas 5

A una solución de *trans*-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLII**) (0,1 g, 0,201 mmol) en DCM (0,75 ml) se le añadió TFA (0,776 ml, 10,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se eliminaron al vacío, el residuo se trató con NH₃ 7 N/MeOH, los disolventes se eliminaron al vacío, y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa usando el 6 % de NH₃ 7 N/MeOH/CHCl₃ para obtener N-((2S,4R)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**44**) en forma de un sólido de color blanquecino (0,035 g, 0,085 mmol, 42,1 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,05 (3 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,30 (6 H, dd, *J*=21,40, 4,70 Hz), 1,61 (1 H, d a, *J*=12,62 Hz), 1,64 - 1,75 (2 H, m), 1,81 - 1,90 (1 H, m), 2,51 - 2,56 (2 H, m), 2,59 - 2,66 (1 H, m), 2,72 - 2,80 (1 H, m), 3,02 (1 H, d a, *J*=6,31 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,08 - 4,21 (1 H, m), 7,56 - 7,65 (2 H, m), 7,83 (1 H, s), 7,97 (1 H, d a, *J*=7,96 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 13,49 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₂H₂₉FN₆O *m/z* 413,3 (M+1).

Ejemplo 2.

La preparación de N-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**61**) se representa a continuación en el Esquema **24**.



Esquema 24

Etapas 1

A una solución de ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**XLIX**) (1 g, 3,08 mmol), 4-(difluorometoxi)anilina (**XLI**) (0,420 ml, 3,38 mmol) y HATU (1,286 g, 3,38 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1,343 ml, 7,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró en MeOH, y el sólido resultante se filtró para dar 5-bromo-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (**CXLIII**) (1,26 g, 2,70 mmol, 88 % de rendimiento). ESIMS observado C₂₀H₁₈BrF₂N₃O₃ *m/z* 466,1 (M+H).

Etapas 2-3

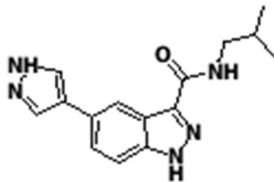
A una solución de 5-bromo-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLIII**) (100 mg, 0,214 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (65,4 mg, 0,257 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron acetato de potasio (63,1 mg, 0,643 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (17,51 mg, 0,021 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y la reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (**LXXII**) (71,8 mg, 0,236 mmol), K₃PO₄ (2 M en

agua) (0,268 ml, 0,536 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24,78 mg, 0,021 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y la reacción se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 0 %→90 %/hexanos) para dar N-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLIV**) en forma de una espuma de color blanco (41 mg, 0,067 mmol, 31,3 % de rendimiento). ESIMS observado para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ m/z 611,3 (M+H).

10 Etapa 4

A una solución de N-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLIV**) (40 mg, 0,066 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl (0,164 ml, 0,655 mmol) (4 M en dioxano). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (NH_3 7 N al 0 %→5 % en MeOH/ CHCl_3). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se trituraron en éter. El sólido resultante se filtró para dar N-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-(2-fluoro-2-metilpropil) piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**61**) en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 0,038 mmol, 58,0 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,34 (6 H, d, $J=21,40$ Hz), 1,97 - 2,10 (4 H, m), 2,29 (2 H, td, $J=11,53$, 3,29 Hz), 3,01 (2 H, d a, $J=12,08$ Hz), 4,15 (1 H, tt, $J=10,60$, 5,18 Hz), 7,18 (1 H, t, $J=74,40$ Hz), 7,16 - 7,20 (1 H, m), 7,65 (1 H, dd, $J=8,78$, 0,82 Hz), 7,69 - 7,73 (1 H, m), 7,89 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 7,94 - 7,98 (2 H, m), 8,33 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 8,34 - 8,36 (1 H, m), 10,44 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 527,2 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

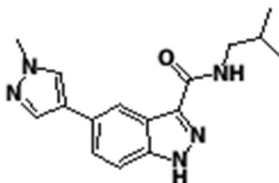


1

N-Isobutil-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **1**.

Sólido de color blanco (45,5 mg, 0,161 mmol, 25,9 % de rendimiento). ^1H

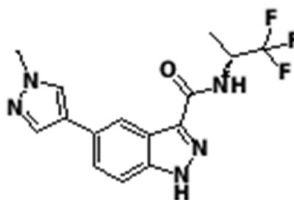
RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,91 (d, $J=6,86$ Hz, 6 H), 1,90 (dquin, $J=13,45$, 6,72, 6,72, 6,72, 6,72 Hz, 1 H), 3,14 (t, $J=6,59$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=8,51$, 1,65 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 8,28 - 8,33 (m, 2 H), 12,92 (s a, 1 H), 13,47 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{15}H_{17}N_5O$ m/z 284,2 (M+1).

**2**

N-Isobutil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **2**.

Sólido de color blanco (25,5 mg, 0,086 mmol, 14,87 % de rendimiento).

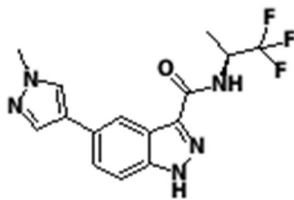
^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,90 (d, $J=6,59$ Hz, 6 H), 1,90 (dquin, $J=13,62$, 6,75, 6,75, 6,75, 6,75 Hz, 1 H), 3,14 (t, $J=6,59$ Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,57 - 7,60 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,30 (t a, $J=6,04$ Hz, 1 H), 13,48 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{16}H_{19}N_5O$ m/z 298,2 (M+1).

**3**

(R)-5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **3**.

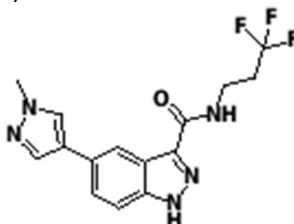
Sólido de color blanco (27,6 mg, 0,082 mmol, 26,5 % de rendimiento).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,41 (d, $J=7,14$ Hz, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,85 - 4,96 (m, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,86 (d, $J=9,06$ Hz, 1 H), 13,69 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{15}H_{14}F_3N_5O$ m/z 338,1 (M+1).

**4**

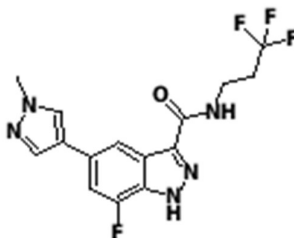
(S)-5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **4**.

Sólido de color blanco (35,5 mg, 0,105 mmol, 34,4 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,41 (d, *J*=7,14 Hz, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,90 (dc, *J*=15,75, 7,83 Hz, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,85 (d, *J*=9,06 Hz, 1 H), 13,67 (s a, 1 H); ESIMS observado para C₁₅H₁₄F₃N₅O *m/z* 338,1 (M+1).

**5**

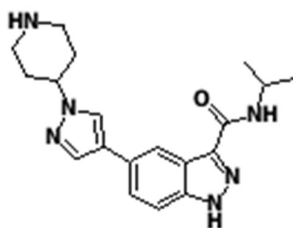
5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-carboxamida **5**.

Sólido de color blanco (34,2 mg, 0,101 mmol, 31,7 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 2,54 - 2,66 (m, 2 H), 3,56 (c, *J*=6,86 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,57 (t, *J*=5,90 Hz, 1 H), 13,57 (s a, 1 H); ESIMS observado para C₁₅H₁₄F₃N₅O *m/z* 338,1 (M+1).

**6**

7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-carboxamida **6**.

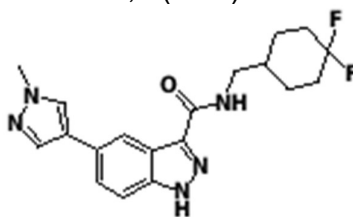
Sólido de color blanco (47 mg, 0,132 mmol, 45,4 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 2,54 - 2,66 (2 H, m), 3,56 (2 H, c, *J*=6,77 Hz), 3,87 (3 H, s), 7,55 (1 H, dd, *J*=12,62, 1,10 Hz), 7,89 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,67 (1 H, t, *J*=5,90 Hz), 14,14 (1 H, s a); ESIMS observado para C₁₅H₁₃F₄N₅O *m/z* 356,1 (M+1).

**7**

N-Isopropil-5-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida

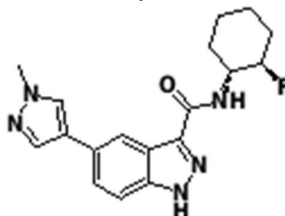
7.

- 5 Sólido de color blanco (289 mg, 0,082 mmol, 41,2 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,21 (d, $J=6,59$ Hz, 6 H), 1,83 (cd, $J=12,03$, 3,98 Hz, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,60 (t a, $J=11,25$ Hz, 2 H), 3,05 (d a, $J=12,35$ Hz, 2 H), 4,13 - 4,26 (m, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,02 (d, $J=8,23$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 13,46 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ m/z 353,2 ($M+1$).
- 10

**8**

N-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **8**.

- 15 Sólido de color blanco (14,4 mg, 0,039 mmol, 11,61 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,18 - 1,30 (m, 2 H), 1,70 - 1,86 (m, 5 H), 2,01 (d a, $J=9,33$ Hz, 2 H), 3,23 (t, $J=6,45$ Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,26 (d, $J=0,82$ Hz, 1 H), 8,45 (t, $J=6,18$ Hz, 1 H), 13,52 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ m/z 374,1 ($M+1$).

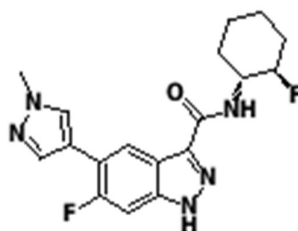
**9**

N-((1R,2R)-2-Fluorociclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **9**.

Sólido de color blanco (28 mg, 0,082 mmol, 35,6 % de rendimiento). ^1H

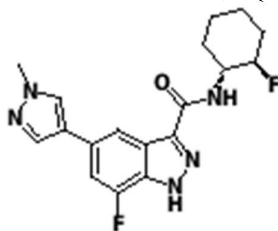
20

RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,20 - 1,35 (m, 2 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 1,65 (d a, $J=10,98$ Hz, 1 H), 1,74 (d a, $J=9,06$ Hz, 1 H), 1,81 - 1,89 (m, 1 H), 2,07 - 2,16 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,98 - 4,09 (m, 1 H), 4,53 - 4,71 (m, 1 H), 7,61 (cd, $J=8,55$, 1,23 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,26 (d, $J=0,82$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J=9,06$ Hz, 1 H), 13,54 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{18}H_{20}FN_5O$ m/z 342,1 (M+1).

**10**

6-Fluoro-N-((1R,2R)-2-fluorociclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **10**.

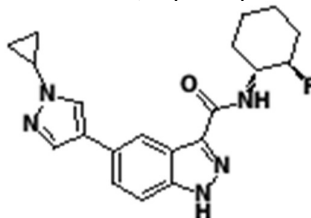
Sólido de color pardo claro (15 mg, 0,042 mmol, 24,68 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,18 - 1,35 (2 H, m), 1,41 - 1,53 (2 H, m), 1,65 (1 H, d a, $J=10,70$ Hz), 1,73 (1 H, d a, $J=9,33$ Hz), 1,84 (1 H, d a, $J=9,88$ Hz), 2,08 - 2,16 (1 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,97 - 4,08 (1 H, m), 4,61 (1 H, dtd, $J=50,30$, 10,20, 4,10 Hz), 7,50 (1 H, d, $J=11,25$ Hz), 7,81 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 8,34 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 8,47 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 13,63 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{18}H_{19}F_2N_5O$ m/z 360,2 (M+1).

**11**

7-Fluoro-N-((1R,2R)-2-fluorociclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **11**.

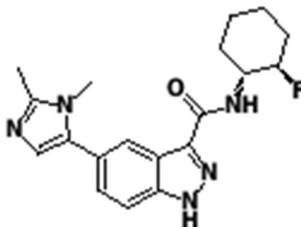
Sólido de color blanco (61 mg, 0,170 mmol, 58,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,20 - 1,35 (2 H, m), 1,42 - 1,54 (2 H, m), 1,65 (1 H, d a, $J=11,25$ Hz), 1,74 (1 H, d a, $J=9,33$ Hz), 1,85 (1 H, d a, $J=9,33$ Hz), 2,12 (1 H, d a, $J=4,39$ Hz), 3,87 (3 H, s), 3,97 - 4,09 (1 H, m), 4,62 (1 H, dtd, $J=50,00$, 10,20, 4,20 Hz), 7,54 (1 H, dd, $J=12,35$, 0,82 Hz), 7,88 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 8,20 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 14,10 (1 H, s a); ESIMS

observado para $C_{18}H_{19}F_2N_5O$ m/z 360,1 ($M+1$).

**12**

5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-fluorociclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida **12**.

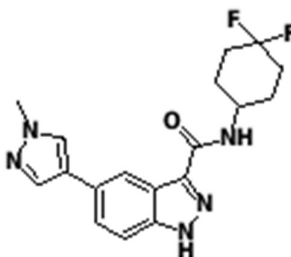
Sólido de color blanco (64 mg, 0,174 mmol, 46,3 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,95 - 1,01 (2 H, m), 1,08 - 1,14 (2 H, m), 1,20 - 1,36 (2 H, m), 1,41 - 1,54 (2 H, m), 1,65 (1 H, d a, $J=9,61$ Hz), 1,74 (1 H, d a, $J=9,33$ Hz), 1,85 (1 H, d a, $J=8,78$ Hz), 2,12 (1 H, d a, $J=4,67$ Hz), 3,75 (1 H, tt, $J=7,38$, 3,88 Hz), 3,97 - 4,09 (1 H, m), 4,62 (1 H, dtd, $J=50,00$, 10,40, 4,70 Hz), 7,56 - 7,61 (1 H, m), 7,63 - 7,68 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,39 (1 H, d, $J=9,06$ Hz), 13,54 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{20}H_{22}FN_5O$ m/z 368,2 ($M+1$).

**13**

5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-((1R,2R)-2-fluorociclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida **13**.

Sólido de color pardo claro (17 mg, 0,048 mmol, 24,73 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,20 - 1,34 (2 H, m), 1,42 - 1,54 (2 H, m), 1,65 (1 H, d a, $J=10,98$ Hz), 1,73 (1 H, d a, $J=9,06$ Hz), 1,84 (1 H, d a, $J=5,76$ Hz), 2,12 (1 H, d a, $J=4,94$ Hz), 2,36 (3 H, s), 3,52 (3 H, s), 3,96 - 4,09 (2 H, m), 4,61 (1 H, dtd, $J=50,30$, 9,90, 4,40 Hz), 6,86 (1 H, s), 7,46 (1 H, dd, $J=8,64$, 1,51 Hz), 7,69 (1 H, d, $J=8,51$ Hz), 8,15 (1 H, s), 8,46 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 13,68 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{19}H_{22}FN_5O$ m/z 356,1 ($M+1$).

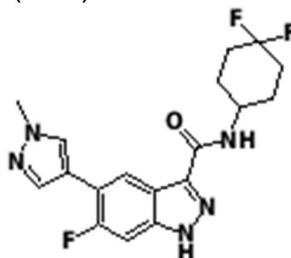
147



14

N-(4,4-Difluorociclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **14**.

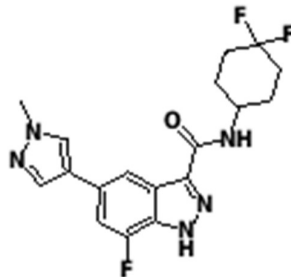
5 Sólido de color blanco (2,26 g, 6,29 mmol, 43,9 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,89 (d a, $J=13,72$ Hz, 2 H), 1,92 - 2,12 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,29 (d, $J=8,23$ Hz, 1 H), 13,52 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ m/z 360,1 ($\text{M}+1$).



15

N-(4,4-Difluorociclohexil)-6-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **15**.

15 Sólido de color blanco (54 mg, 0,143 mmol, 48,9 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,68 - 1,81 (2 H, m), 1,88 (2 H, d a, $J=14,55$ Hz), 1,91 - 2,13 (4 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,98 - 4,09 (1 H, m), 7,50 (1 H, d, $J=11,25$ Hz), 7,81 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, $J=1,92$ Hz), 8,28 - 8,34 (1 H, m), 8,37 (1 H, d, $J=7,96$ Hz), 13,60 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ m/z 378,1 ($\text{M}+1$).

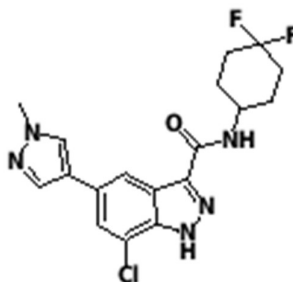


20

16

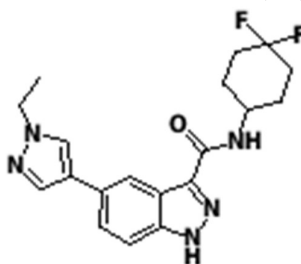
N-(4,4-Difluorociclohexil)-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **16**.

Sólido de color blanco (64 mg, 0,170 mmol, 58,4 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,70 - 1,81 (2 H, m), 1,88 (2 H, d a, *J*=14,82 Hz), 1,91 - 2,12 (4 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,99 - 4,09 (1 H, m), 7,53 (1 H, d, *J*=12,62 Hz), 7,88 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 8,41 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 14,08 (1 H, s a); ESIMS observado para C₁₈H₁₈F₃N₅O *m/z* 378,1 (M+1).

**17**

7-Cloro-N-(4,4-difluorociclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **17**.

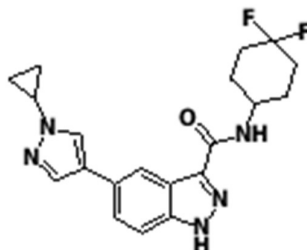
Sólido de color blanco (44 mg, 0,112 mmol, 59,3 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,71 - 1,81 (2 H, m), 1,89 (2 H, d a, *J*=14,82 Hz), 1,92 - 2,12 (4 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,99 - 4,09 (1 H, m), 7,77 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 7,89 (1 H, s), 8,20 - 8,23 (2 H, m), 8,39 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 13,98 (1 H, s a); ESIMS observado para C₁₈H₁₈ClF₂N₅O *m/z* 394,1 (M+1).

**18**

N-(4,4-Difluorociclohexil)-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **18**.

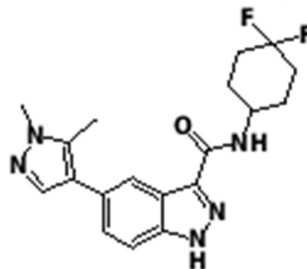
Sólido de color blanco (52 mg, 0,139 mmol, 49,4 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,42 (3 H, t, *J*=7,27 Hz), 1,70 - 1,81 (2 H, m), 1,89 (2 H, d a, *J*=14,00 Hz), 1,91 - 2,12 (4 H, m), 3,99 - 4,09 (1 H, m), 4,16 (2 H, c, *J*=7,14 Hz), 7,56 - 7,61 (1 H, m), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,84 (1 H, s), 8,19 (1 H,

s), 8,26 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, $J=8,23$ Hz), 13,51 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{19}H_{21}F_2N_5O$ m/z 374,1 (M+1).

**19**

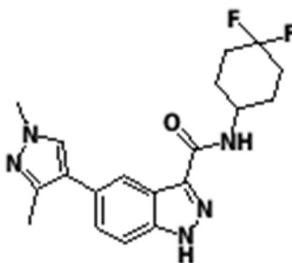
- 5 5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4,4-difluorociclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida **19**.

Sólido de color blanco (78 mg, 0,202 mmol, 55,9 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,95 - 1,01 (2 H, m), 1,08 - 1,13 (2 H, m), 1,69 - 1,80 (2 H, m), 1,89 (2 H, d a, $J=14,55$ Hz), 1,91 - 2,13 (4 H, m), 3,75 (1 H, tt, $J=7,44$, 3,81 Hz), 3,98 - 4,09 (1 H, m), 7,55 - 7,60 (1 H, m), 7,63 - 7,67 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, $J=7,96$ Hz), 13,51 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{20}H_{21}F_2N_5O$ m/z 386,1 (M+1).

**20**

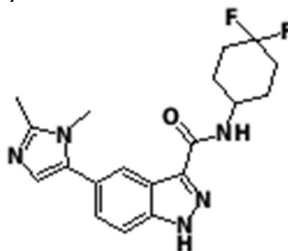
- 15 N-(4,4-Difluorociclohexil)-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **20**.

Sólido de color blanco (25,4 mg, 0,068 mmol, 44,5 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,88 (d a, $J=14,27$ Hz, 2 H), 1,91 - 2,12 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 7,46 (dd, $J=8,78$, 1,65 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,63 (d, $J=9,33$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,31 (d, $J=8,23$ Hz, 1 H), 13,56 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{19}H_{21}F_2N_5O$ m/z 374,2 (M+1).

**21**

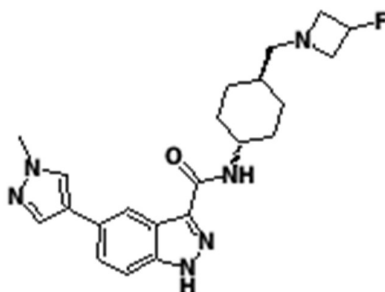
N-(4,4-Difluorociclohexil)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **21**.

- 5 Sólido de color blanco (25,4 mg, 0,068 mmol, 41,5 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,88 (d a, *J*=14,00 Hz, 2 H), 1,91 - 2,11 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 7,48 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,17 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H), 13,54 (s a, 1 H); ESIMS observado para
- 10 C₁₉H₂₁F₂N₅O *m/z* 374,2 (M+1).

**22**

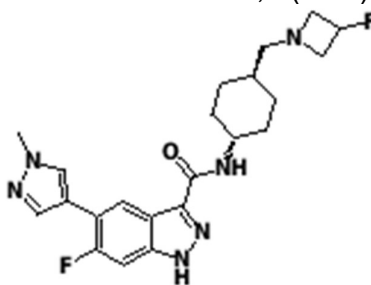
N-(4,4-Difluorociclohexil)-5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **22**.

- 15 Sólido de color blanco (88 mg, 0,236 mmol, 53,9 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,88 (d a, *J*=14,00 Hz, 2 H), 1,91 - 2,13 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,98 - 4,10 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,46 (dd, *J*=8,78, 1,65 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H), 13,66 (s a, 1 H); ESIMS observado para
- 20 C₁₉H₂₁F₂N₅O *m/z* 374,2 (M+1).

**23**

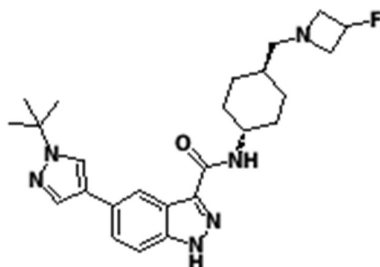
N-((1R,4R)-4-((3-Fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **23**.

- 5 Sólido de color blanquecino (37 mg, 0,090 mmol, 28,8 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 0,93 - 1,04 (2 H, m), 1,23 (1 H, s a), 1,34 - 1,45 (2 H, m), 1,46 - 1,61 (1 H, m), 1,77 (2 H, d a, $J=11,53$ Hz), 1,85 (2 H, d a, $J=9,88$ Hz), 2,31 (1 H, s a), 2,96 - 3,14 (2 H, m), 3,56 (2 H, s a), 3,72 - 3,83 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 5,03 - 5,22 (1 H, m), 7,55 - 7,64 (2 H, m), 7,82 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 8,01 (1 H, d, $J=8,51$ Hz), 8,12 - 8,15 (1 H, m), 8,25 (1 H, s), 13,47 (1 H, s);
- 10 ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 411,3 ($M+1$).

**24**

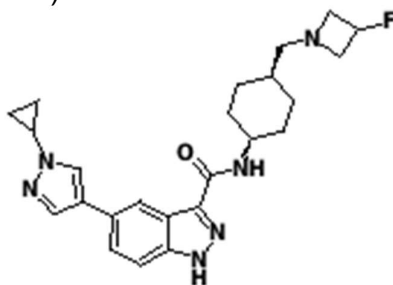
- 15 6-fluoro-N-((1R,4R)-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **24**.

- Sólido de color blanco (45 mg, 0,105 mmol, 41,4 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 0,92 - 1,03 (1 H, m), 1,35 - 1,60 (5 H, m), 1,67 (1 H, d a, $J=11,80$ Hz), 1,77 (1 H, d a, $J=12,90$ Hz), 1,84 (1 H, d a, $J=10,70$ Hz), 2,29 (1 H, d, $J=6,86$ Hz), 2,42 (1 H, d a, $J=4,94$ Hz), 2,97 - 3,07 (2 H, m), 3,50 - 3,59 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 5,03 - 5,22 (1 H, m), 7,49 (1 H, dd, $J=10,98$, 6,04 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, $J=7,96$ Hz), 8,12 (1 H, d a, $J=2,47$ Hz), 8,32 (1 H, dd, $J=7,55$, 3,70 Hz), 13,57 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ m/z 429,2 ($M+1$).
- 20

**25**

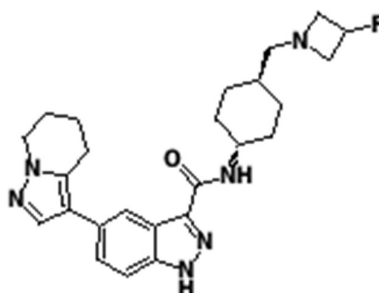
5-(1-(*tert*-Butil)-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,4R)-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida **25**.

- 5 Sólido de color blanco (39 mg, 0,086 mmol, 66,1 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 0,93 - 1,03 (2 H, m), 1,18 - 1,28 (2 H, m), 1,35 - 1,53 (3 H, m), 1,57 (9 H, s), 1,78 (1 H, d a, *J*=11,80 Hz), 1,86 (1 H, d a, *J*=9,61 Hz), 2,29 (2 H, d, *J*=6,86 Hz), 2,98 - 3,08 (2 H, m), 3,50 - 3,59 (2 H, m), 3,72 - 3,82 (1 H, m), 5,12 (1 H, dquin, *J*=58,00, 4,90, 4,90, 4,90, 4,90 Hz), 7,57 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,84 (1 H, s), 8,00 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 8,24 - 8,27 (1 H, m), 8,29 (1 H, s), 13,45 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₅H₃₃FN₆O *m/z* 453,3 (M+1).

**26**

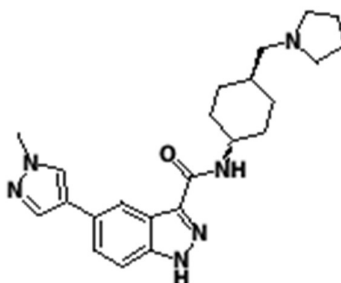
- 15 5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,4R)-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida **26**.

- Sólido de color blanco (76 mg, 0,174 mmol, 63,8 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 0,96 - 1,01 (3 H, m), 1,08 - 1,14 (2 H, m), 1,23 (1 H, s a), 1,35 - 1,60 (4 H, m), 1,68 (1 H, d a, *J*=11,25 Hz), 1,77 (1 H, d a, *J*=11,53 Hz), 1,85 (1 H, d a, *J*=10,43 Hz), 2,29 (1 H, d, *J*=6,86 Hz), 2,42 (1 H, d a, *J*=5,76 Hz), 2,98 - 3,07 (2 H, m), 3,50 - 3,59 (2 H, m), 3,75 (1 H, tt, *J*=7,34, 3,77 Hz), 3,97 (1 H, d a, *J*=4,12 Hz), 5,03 - 5,22 (1 H, m), 7,55 - 7,60 (1 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,82 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,23 (1 H, d, *J*=3,02 Hz), 8,26 (1 H, s a), 13,48 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₉FN₆O *m/z* 437,2 (M+1).

**27**

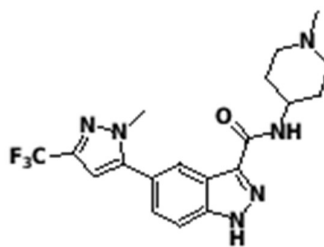
N-((1R,4R)-4-((3-Fluoroazetidin-1-yl)methyl)ciclohexil)-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **27**.

- 5 Sólido de color blanco (7 mg, 0,016 mmol, 14,32 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 0,92 - 1,03 (1 H, m), 1,23 (1 H, s), 1,35 - 1,59 (5 H, m), 1,67 (1 H, s a), 1,74 - 1,88 (2 H, m), 2,27 - 2,44 (2 H, m), 2,96 - 3,07 (2 H, m), 3,16 (2 H, t a, $J=5,35$ Hz), 3,50 - 3,59 (2 H, m), 3,73 - 4,01 (2 H, m), 4,04 (2 H, t a, $J=5,21$ Hz), 4,09 (2 H, s), 5,04 - 5,22 (1 H, m), 7,51 (1 H, d a, $J=8,78$ Hz), 7,61 (1 H, dd, $J=8,78$, 5,21 Hz), 7,75 (1 H, s), 7,84 - 8,06 (1 H, m), 8,07 (1 H, d a, $J=4,39$ Hz), 13,51 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 451,2 ($\text{M}+1$).
- 10

**28**

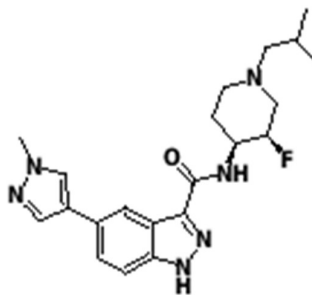
- 15 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,4R)-4-(pirrolidin-1-ilmetil) ciclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida **28**.

- Sólido de color pardo claro (33 mg, 0,081 mmol, 31,9 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 0,91 - 1,02 (1 H, m), 1,34 - 1,52 (3 H, m), 1,53 - 1,62 (1 H, m), 1,68 (5 H, d a, $J=3,29$ Hz), 1,82 - 1,90 (3 H, m), 2,23 (1 H, d a, $J=6,86$ Hz), 2,34 - 2,44 (5 H, m), 3,74 - 3,84 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 7,55 - 7,66 (2 H, m), 7,81 - 7,84 (1 H, m), 8,00 (1 H, d, $J=8,23$ Hz), 8,12 - 8,15 (1 H, m), 8,26 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 13,47 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ m/z 407,3 ($\text{M}+1$).
- 20

**29**

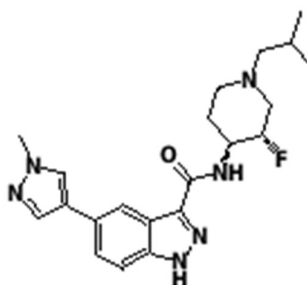
5-(1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **29**.

- 5 Sólido de color blanco (10,8 mg, 0,03 mmol, 24,2 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,64 - 1,79 (4 H, m), 1,92 - 2,00 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,76 (2 H, d a, $J=11,53$ Hz), 3,75 - 3,86 (1 H, m), 3,92 (3 H, s), 6,92 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, $J=8,78$, 1,65 Hz), 7,76 (1 H, d, $J=8,51$ Hz), 8,24 (1 H, d, $J=8,23$ Hz), 8,30 (1 H, s), 13,78 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 406,8 (M+1).

**30**

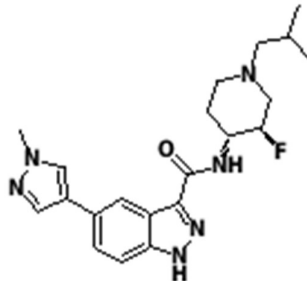
N-((3R,4S)-3-Fluoro-1-isobutilpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **30**.

- 15 Sólido de color blanco (121,2 mg, 0,304 mmol, 35,8 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,86 (d a, $J=6,31$ Hz, 5 H), 1,70 (d a, $J=10,43$ Hz, 1 H), 1,73 - 1,81 (m, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 3 H), 2,21 (dd, $J=38,20$, 12,90 Hz, 1 H), 2,85 (d a, $J=11,25$ Hz, 1 H), 3,10 (t a, $J=10,84$ Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,98 - 4,13 (m, 1 H), 4,81 (d, $J=49,80$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,83 (d, $J=0,82$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 13,59 (s, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 399,2 (M+1).

**31**

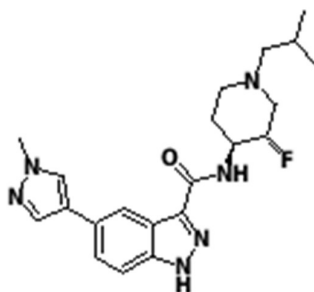
N-((3S,4R)-3-Fluoro-1-isobutylpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **31**.

- 5 Sólido de color blanco (26,9 mg, 0,068 mmol, 52,5 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 0,86 (d, *J*=6,31 Hz, 6 H), 1,70 (d a, *J*=10,15 Hz, 1 H), 1,73 - 1,82 (m, 1 H), 1,97 (cd, *J*=12,12, 3,70 Hz, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 3 H), 2,21 (dd, *J*=38,20, 12,70 Hz, 1 H), 2,85 (d a, *J*=10,15 Hz, 1 H), 3,07 - 3,15 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,98 - 4,13 (m, 1 H), 4,81 (d, *J*=49,80 Hz, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 7,83 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 13,58 (s a, 1 H); ESIMS observado para C₂₁H₂₇FN₆O *m/z* 399,2 (M+1).

**32**

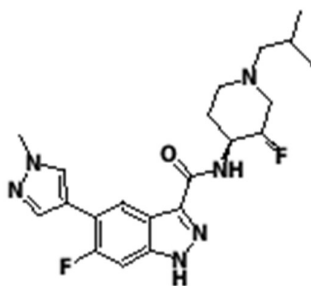
- 15 N-((3R,4R)-3-Fluoro-1-isobutylpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **32**.

- 20 Sólido de color blanco (22,4 mg, 0,056 mmol, 39,9 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 0,86 (d, *J*=6,59 Hz, 6 H), 1,63 - 1,86 (m, 3 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,12 (dd, *J*=7,55, 3,70 Hz, 2 H), 2,78 (d a, *J*=10,98 Hz, 1 H), 3,14 - 3,21 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,96 - 4,08 (m, 1 H), 4,70 (dtd, *J*=50,00, 9,70, 9,70, 5,00 Hz, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,51 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 13,56 (s a, 1 H); ESIMS observado para C₂₁H₂₇FN₆O *m/z* 399,2 (M+1).

**33**

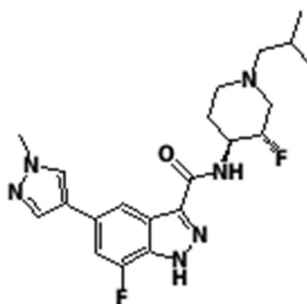
N-((3S,4S)-3-Fluoro-1-isobutylpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **33**.

- 5 Sólido de color blanquecino (25 mg, 0,063 mmol, 37,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,86 (6 H, d, $J=6,31$ Hz), 1,64 - 1,88 (3 H, m), 1,94 - 2,05 (2 H, m), 2,08 - 2,18 (2 H, m), 2,79 (1 H, d a, $J=9,61$ Hz), 3,14 - 3,20 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,96 - 4,08 (1 H, m), 4,62 - 4,80 (1 H, m), 7,57 - 7,67 (2 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 13,54
10 (1 H, s); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 399,3 ($M+1$).

**34**

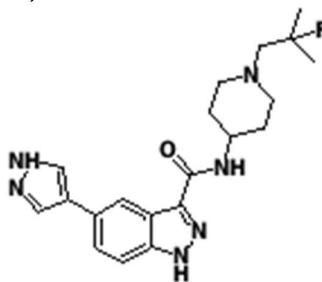
6-Fluoro-N-((3S,4S)-3-fluoro-1-isobutylpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **34**.

- 15 Sólido de color blanco (27 mg, 0,065 mmol, 25,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,86 (6 H, d, $J=6,59$ Hz), 1,64 - 1,73 (1 H, m), 1,73 - 1,86 (2 H, m), 1,93 - 2,04 (2 H, m), 2,08 - 2,17 (2 H, m), 2,78 (1 H, d a, $J=10,15$ Hz), 3,14 - 3,21 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,95 - 4,08 (1 H, m), 4,70 (1 H, dtd, $J=50,00$, 9,70, 4,70 Hz), 7,51 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,81 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 8,34 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 8,57 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 13,65 (1 H, s);
20 ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ m/z 417,2 ($M+1$).

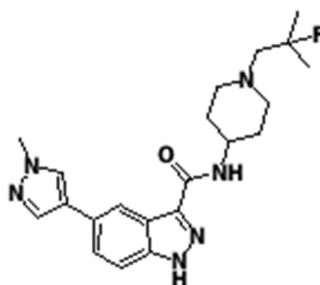
**35**

7-Fluoro-N-((3S,4S)-3-fluoro-1-isobutylpiperidin-4-yl)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **35**.

- 5 Sólido de color blanco (51 mg, 0,122 mmol, 34,1 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,86 (6 H, d, $J=6,59$ Hz), 1,64 - 1,86 (3 H, m), 1,94 - 2,04 (2 H, m), 2,07 - 2,17 (2 H, m), 2,79 (1 H, d a, $J=10,15$ Hz), 3,14 - 3,20 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,96 - 4,08 (1 H, m), 4,71 (1 H, dtd, $J=50,00$, 9,70, 4,70 Hz), 7,54 (1 H, dd, $J=12,35$, 0,82 Hz), 7,88 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 8,20 (1 H, s), 8,61 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 14,12 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ m/z 417,2 ($M+1$).
- 10

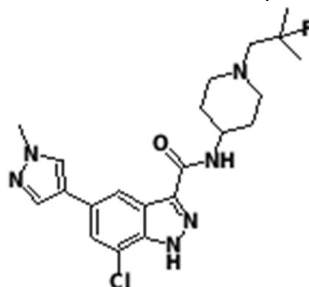
**36**

- N-(1-(2-Fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-yl)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **36**.
- 15 Sólido de color blanco (17 mg, 0,044 mmol, 22,22 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,31 (6 H, d, $J=21,40$ Hz), 1,65 - 1,80 (4 H, m), 2,15 - 2,24 (2 H, m), 2,44 (2 H, d, $J=23,10$ Hz), 2,91 (2 H, d a, $J=12,08$ Hz), 3,77 - 3,87 (1 H, m), 7,49 (1 H, ddd, $J=7,00$, 5,08, 1,65 Hz), 7,64 (1 H, d, $J=8,23$ Hz), 7,74 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 8,13 - 8,18 (1 H, m), 8,20 (1 H, d, $J=8,23$ Hz), 8,25 (1 H, d, $J=4,94$ Hz), 8,38 (1 H, s), 13,71 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 385,2 ($M+1$).
- 20

**37**

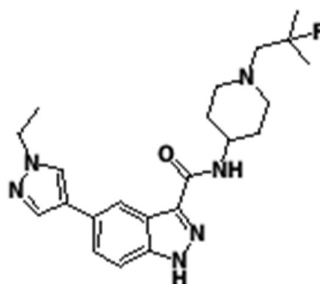
N-(1-(2-Fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **37**.

- 5 Sólido de color blanco (38,2 mg, 0,096 mmol, 17,79 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,29 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,65 - 1,80 (m, 4 H), 2,16 - 2,24 (m, 2 H), 2,44 (d, $J=23,10$ Hz, 2 H), 2,91 (d a, $J=11,53$ Hz, 2 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,56 - 7,60 (m, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,08 (d, $J=7,96$ Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 13,49 (s a, 1 H);
- 10 ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 399,2 (M+1).

**38**

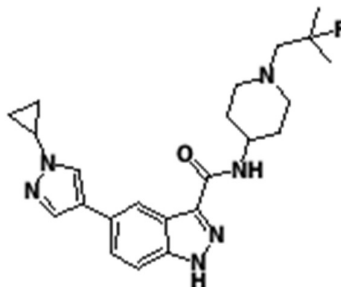
7-Cloro-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **38**.

- 15 Sólido de color blanco (0,036 g, 0,083 mmol, 61,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,32 (6 H, d, $J=21,40$ Hz), 1,65 - 1,80 (4 H, m), 2,19 (2 H, td, $J=11,60$, 2,61 Hz), 2,44 (2 H, d, $J=22,90$ Hz), 2,88 - 2,94 (2 H, m), 3,76 - 3,85 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 7,77 (1 H, d, $J=1,37$ Hz), 7,89 (1 H, s), 8,19 - 8,24 (3 H, m), 13,99 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}$ m/z
- 20 433,2 (M+1).

**39**

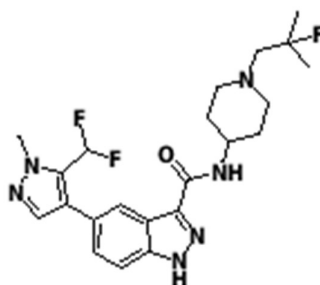
5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **39**.

- 5 Sólido de color blanco (37 mg, 0,090 mmol, 40,5 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,32 (6 H, d, $J=21,40$ Hz), 1,42 (3 H, t, $J=7,27$ Hz), 1,64 - 1,81 (4 H, m), 2,16 - 2,25 (2 H, m), 2,44 (2 H, d, $J=23,10$ Hz), 2,91 (2 H, d a, $J=11,80$ Hz), 3,76 - 3,87 (1 H, m), 4,16 (2 H, c, $J=7,41$ Hz), 7,57 - 7,61 (1 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, $J=7,96$ Hz), 8,19 (1 H, s),
10 8,27 (1 H, s), 13,49 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 413,2 (M+1).

**40**

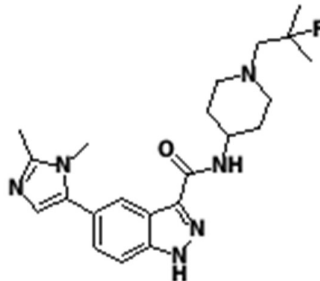
- 15 5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **40**.

- Sólido de color blanco (22,5 mg, 0,053 mmol, 33,7 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,95 - 1,02 (2 H, m), 1,07 - 1,13 (2 H, m), 1,32 (6 H, d, $J=21,40$ Hz), 1,64 - 1,82 (4 H, m), 2,15 - 2,25 (2 H, m), 2,44 (2 H, d, $J=22,90$ Hz), 2,91 (2 H, d a, $J=12,08$ Hz), 3,75 (1 H, tt, $J=7,34$, 3,77 Hz), 3,78 - 3,87 (1 H, m), 7,55 - 7,60 (1 H, m), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,82 (1 H, d, $J=0,82$ Hz),
20 8,08 (1 H, d a, $J=8,23$ Hz), 8,23 (1 H, s), 8,26 (1 H, d, $J=1,37$ Hz), 13,49 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 425,3 (M+1).

**41**

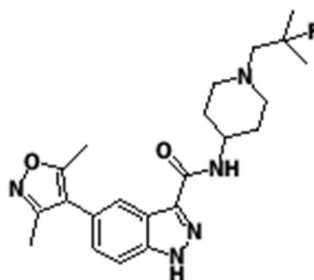
5-(5-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **41**.

- 5 Sólido de color blanquecino (0,055 g, 0,123 mmol, 46,7 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,31 (6 H, d, $J=21,40$ Hz), 1,64 - 1,80 (4 H, m), 2,16 - 2,24 (2 H, m), 2,44 (2 H, d, $J=23,10$ Hz), 2,90 (2 H, d a, $J=12,08$ Hz), 3,77 - 3,87 (1 H, m), 4,02 (3 H, s), 7,20 (1 H, t, $J=53,30$ Hz), 7,43 (1 H, dd, $J=8,78$, 1,65 Hz), 7,67 (1 H, dd, $J=8,51$, 0,82 Hz), 7,73 (1 H, s), 8,10 - 8,18 (2 H, m), 13,63 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 449,2 (M+1).

**42**

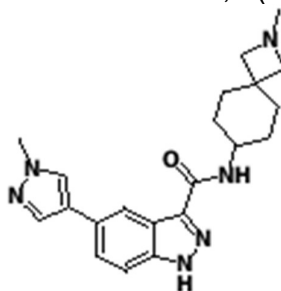
- 5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **42**.

- 15 Sólido de color pardo (7 mg, 0,017 mmol, 16,85 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1,31 (4 H, d, $J=21,40$ Hz), 1,65 - 1,80 (6 H, m), 2,15 - 2,23 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,44 (2 H, d, $J=22,90$ Hz), 2,84 - 2,95 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,76 - 3,87 (1 H, m), 6,86 (1 H, s), 7,45 (1 H, dd, $J=8,78$, 1,65 Hz), 7,68 (1 H, d, $J=8,51$ Hz), 8,12 - 8,18 (2 H, m), 13,65 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 413,2 (M+1).

**43**

5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **43**.

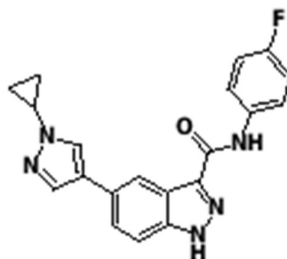
- 5 Sólido de color blanco (45 mg, 0,109 mmol, 54,2 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,31 (6 H, d, *J*=21,40 Hz), 1,65 - 1,78 (4 H, m), 2,15 - 2,21 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,43 (2 H, d, *J*=23,10 Hz), 2,90 (2 H, d, *J*=11,53 Hz), 3,76 - 3,86 (1 H, m), 7,40 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,70 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,09 (1 H, s), 8,17 (1 H, d, *J*=7,96 Hz), 13,66 (1 H, s a);
- 10 ESIMS observado para C₂₂H₂₈FN₅O₂ *m/z* 414,2 (*M*+1).

**45**

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-indazol-3-carboxamida **45**.

- 15 Sólido de color blanquecino (0,013 g, 0,034 mmol, 20,37 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,40 - 1,52 (4 H, m), 1,72 (2 H, s a), 1,82 - 1,91 (2 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,84 (2 H, s), 2,91 (2 H, s), 3,78 (1 H, s a), 3,88 (3 H, s), 7,55 - 7,65 (2 H, m), 7,82 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 13,49 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₁H₂₆N₆O
- 20 *m/z* 379,2 (*M*+1).

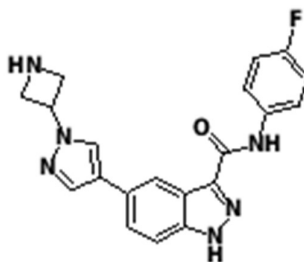
162



46

5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-3-carboxamida **46**.

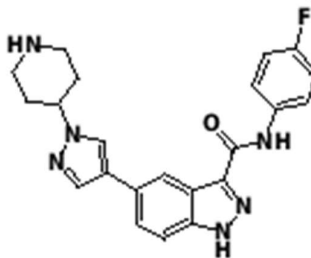
- 5 Sólido de color blanco (56 mg, 0,155 mmol, 76,7 % de rendimiento). ¹H
 RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 0,96 - 1,03 (2 H, m), 1,09 - 1,14 (2 H, m), 3,76
 (1 H, tt, *J*=7,44, 3,81 Hz), 7,15 - 7,22 (2 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,68 - 7,72
 (1 H, m), 7,87 (1 H, s), 7,90 - 7,96 (2 H, m), 8,28 (1 H, s), 8,32 - 8,35 (1 H, m),
 10,40 (1 H, s), 13,74 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₀H₁₆FN₅O *m/z* 362,1
 10 (M+1).



47

5-(1-(Azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-3-carboxamida **47**.

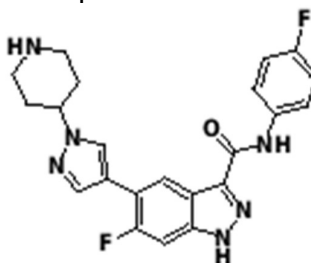
- 15 Sólido de color blanco (10 mg, 0,027 mmol, 12,41 % de rendimiento). ¹H
 RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 3,76 (2 H, t a, *J*=7,55 Hz), 3,97 (2 H, t a, *J*=7,55
 Hz), 5,21 (1 H, quin, *J*=7,41 Hz), 7,19 (2 H, t, *J*=8,78 Hz), 7,63 - 7,68 (1 H, m),
 7,69 - 7,74 (1 H, m), 7,91 - 8,01 (3 H, m), 8,36 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 10,40 (1 H,
 s); ESIMS observado para C₂₀H₁₇FN₆O *m/z* 377,1 (M+1).



48

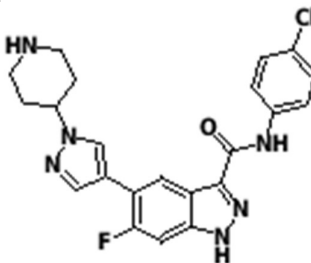
N-(4-Fluorofenil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **48**.

Sólido de color blanco (68 mg, 0,168 mmol, 77,4 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,83 (2 H, cd, *J*=12,03, 3,98 Hz), 1,96 - 2,03 (2 H, m), 2,60 (2 H, td, *J*=12,35, 2,20 Hz), 3,05 (2 H, d a, *J*=12,35 Hz), 4,21 (1 H, tt, *J*=11,63, 4,15 Hz), 7,19 (2 H, t, *J*=8,92 Hz), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,68 - 7,73 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 7,91 - 7,97 (2 H, m), 8,26 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 10,40 (1 H, s); ESIMS observado para C₂₂H₂₁FN₆O *m/z* 405,2 (M+1).

**49**

6-Fluoro-N-(4-fluorofenil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **49**.

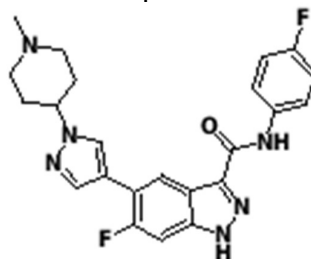
Sólido de color blanco (38 mg, 0,090 mmol, 62,0 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,85 (2 H, cd, *J*=12,03, 4,25 Hz), 1,95 - 2,02 (2 H, m), 2,56 - 2,65 (2 H, m), 3,06 (2 H, d a, *J*=12,35 Hz), 4,27 (1 H, tt, *J*=11,49, 4,15 Hz), 7,19 (2 H, t, *J*=8,78 Hz), 7,54 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,87 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 7,90 - 7,96 (2 H, m), 8,20 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,44 (1 H, s); ESIMS observado para C₂₂H₂₀F₂N₆O *m/z* 423,2 (M+1).

**50**

N-(4-Clorofenil)-6-fluoro-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **50**.

Sólido de color blanco (50 mg, 0,114 mmol, 77,0 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,85 (2 H, cd, *J*=12,08, 3,84 Hz), 1,94 - 2,02 (2 H, m), 2,60 (2 H, td, *J*=12,28, 2,33 Hz), 3,05 (2 H, d a, *J*=12,35 Hz), 4,27 (1 H,

tt, $J=11,56$, $4,08$ Hz), $7,37 - 7,44$ (2 H, m), $7,55$ (1 H, d, $J=10,98$ Hz), $7,87$ (1 H, d, $J=1,65$ Hz), $7,93 - 7,98$ (2 H, m), $8,21$ (1 H, d, $J=1,65$ Hz), $8,40$ (1 H, d, $J=7,41$ Hz), $10,55$ (1 H, s); ESIMS observado para $C_{22}H_{20}ClFN_6O$ m/z 439,1 ($M+1$).



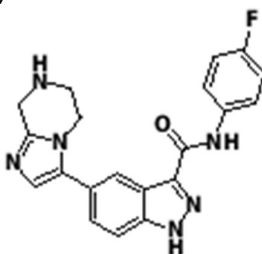
5

51

6-Fluoro-N-(4-fluorofenil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **51**.

Sólido de color beige (25 mg, 0,057 mmol, 21,3 % de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm 2,10 - 2,21 (4 H, m), 2,23 - 2,32 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 3,03 (2 H, d a, $J=12,08$ Hz), 4,26 (1 H, tt, $J=10,39$, $5,25$ Hz), 7,09 - 7,16 (2 H, m), 7,38 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,75 - 7,82 (2 H, m), 7,94 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 8,12 (1 H, d, $J=1,92$ Hz), 8,49 (1 H, d, $J=7,41$ Hz); ESIMS observado para $C_{23}H_{22}F_2N_6O$ m/z 437,2 ($M+1$).

10



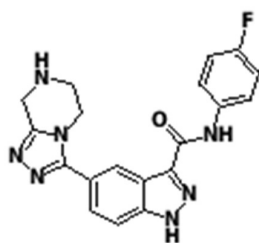
15

52

N-(4-Fluorofenil)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **52**.

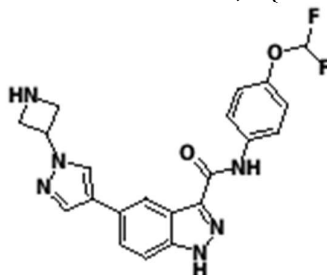
Sólido de color blanco (45 mg, 0,120 mmol, 81,1 % de rendimiento). ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ ppm 2,72 (1 H, s a), 3,06 (2 H, t a, $J=5,21$ Hz), 3,90 - 3,97 (4 H, m), 7,04 (1 H, s), 7,19 (2 H, t, $J=8,92$ Hz), 7,57 (1 H, dd, $J=8,78$, $1,65$ Hz), 7,73 (1 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,89 - 7,95 (2 H, m), 8,23 (1 H, s), 10,45 (1 H, s), 13,85 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{20}H_{17}FN_6O$ m/z 377,1 ($M+1$).

20

**53**

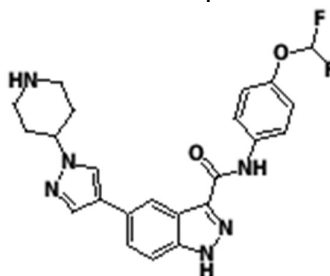
N-(4-Fluorofenil)-5-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **53**.

- 5 Sólido de color blanco (25 mg, 0,066 mmol, 53,1 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 2,73 (1 H, s a), 3,08 (2 H, t a, $J=4,80$ Hz), 4,02 - 4,09 (4 H, m), 7,20 (2 H, t, $J=8,92$ Hz), 7,79 - 7,84 (1 H, m), 7,86 - 7,90 (1 H, m), 7,90 - 7,96 (2 H, m), 8,55 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 10,52 (1 H, s), 14,00 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}$ m/z 378,1 ($M+1$).

**54**

5-(1-(Azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **54**.

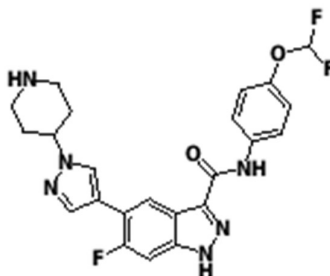
- 15 Sólido de color blanco (19 mg, 0,045 mmol, 28,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 3,76 (2 H, t a, $J=7,96$ Hz), 3,97 (2 H, t a, $J=7,68$ Hz), 5,21 (1 H, quin, $J=7,41$ Hz), 7,18 (1 H, t, $J=74,50$ Hz), 7,16 - 7,20 (2 H, m), 7,63 - 7,68 (1 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 7,93 - 8,00 (3 H, m), 8,36 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 10,43 (1 H, s); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 425,2 ($M+1$).

**55**

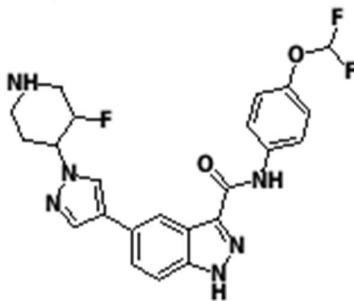
N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-

3-carboxamida **55**.

Sólido de color blanco (68 mg, 0,150 mmol, 73,6 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,84 (2 H, cd, $J=12,03$, 3,98 Hz), 1,96 - 2,02 (2 H, m), 2,60 (2 H, td, $J=12,28$, 2,06 Hz), 3,05 (2 H, d a, $J=12,62$ Hz), 4,21 (1 H, tt, $J=11,60$, 4,05 Hz), 7,18 (1 H, t, $J=74,50$ Hz), 7,16 - 7,20 (2 H, m), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,68 - 7,74 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 7,93 - 7,99 (2 H, m), 8,26 (1 H, s), 8,32 - 8,36 (1 H, m), 10,42 (1 H, s); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 453,2 ($M+1$).

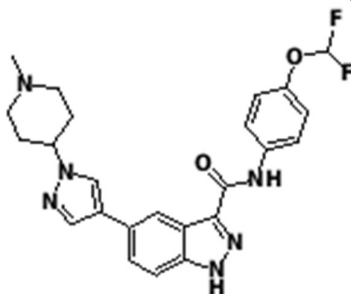
**56**N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **56**.

Sólido de color blanquecino (28 mg, 0,060 mmol, 41,0 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,85 (2 H, cd, $J=12,03$, 3,98 Hz), 1,95 - 2,02 (2 H, m), 2,60 (2 H, td, $J=12,28$, 2,06 Hz), 3,06 (2 H, d a, $J=12,62$ Hz), 4,27 (1 H, tt, $J=11,66$, 3,98 Hz), 7,18 (1 H, t, $J=74,50$ Hz), 7,18 (2 H, d a, $J=9,06$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,87 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 7,92 - 7,98 (2 H, m), 8,20 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 8,40 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,47 (1 H, s); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 471,2 ($M+1$).

**57**N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **57**.

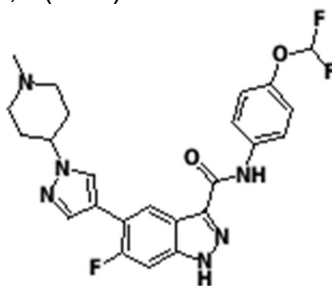
Sólido de color blanco (26 mg, 0,055 mmol, 31,5 % de rendimiento). ^1H

RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,97 - 2,05 (2 H, m), 2,53 - 2,61 (2 H, m), 2,96 (1 H, d a, $J=10,43$ Hz), 3,34 (1 H, s a), 4,33 - 4,44 (1 H, m), 4,73 - 4,91 (1 H, m), 7,18 (1 H, t, $J=74,50$ Hz), 7,16 - 7,20 (2 H, m), 7,64 - 7,67 (1 H, m), 7,68 - 7,73 (1 H, m), 7,93 - 7,98 (3 H, m), 8,34 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 10,43 (1 H, s), 13,75 (1 H, s); ESIMS observado para C₂₃H₂₁F₃N₆O₂ m/z 471,2 (M+1).

**58**

N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **58**.

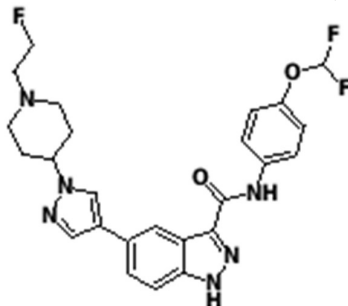
Sólido de color blanquecino (0,6 g, 1,286 mmol, 54,5 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,84 - 2,90 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,18 (1 H, t, $J=74,50$ Hz), 7,16 - 7,20 (2 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,69 - 7,74 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,93 - 8,00 (2 H, m), 8,29 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,44 (1 H, s), 13,76 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₄F₂N₆O₂ m/z 467,2 (M+1).

**59**

N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **59**.

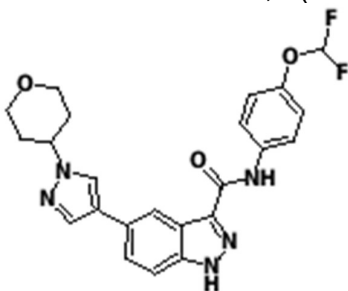
Sólido de color beige (25 mg, 0,052 mmol, 39,1 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,87 (2 H, d a, $J=6,31$ Hz), 4,15 - 4,24 (1 H, m), 7,18 (1 H, t, $J=74,50$ Hz), 7,18 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,56 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,88 (1 H, d, $J=1,37$ Hz), 7,92 - 7,98 (2 H, m), 8,24 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 8,40 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,49 (1 H, s), 13,84 (1 H,

s a); ESIMS observado para $C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$ m/z 485,2 (M+1).

**60**

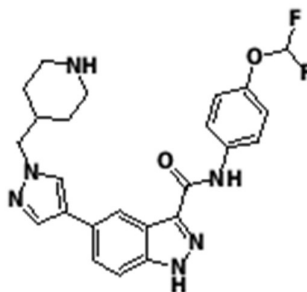
N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **60**.

Sólido de color blanco (7 mg, 0,014 mmol, 23,37 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,96 - 2,09 (4 H, m), 2,22 (2 H, td, $J=11,25$, 3,02 Hz), 2,67 (2 H, dt, $J=28,30$, 5,00 Hz), 3,01 (2 H, d a, $J=11,80$ Hz), 4,12 - 4,22 (1 H, m), 4,56 (2 H, dt, $J=46,80$, 4,00 Hz), 7,18 (1 H, t, $J=74,50$ Hz), 7,18 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,68 - 7,73 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,95 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 8,31 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,43 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$ m/z 499,2 (M+1).

**62**

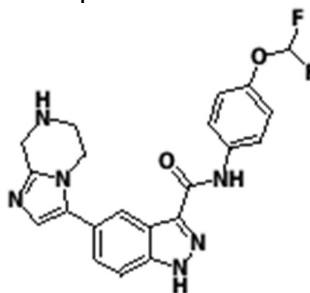
N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **62**.

Sólido de color blanco (52 mg, 0,115 mmol, 64,9 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,95 - 2,08 (4 H, m), 3,45 - 3,54 (2 H, m), 3,96 - 4,03 (2 H, m), 4,39 - 4,48 (1 H, m), 7,18 (1 H, t, $J=74,80$ Hz), 7,18 (2 H, d a, $J=9,06$ Hz), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,69 - 7,74 (1 H, m), 7,91 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 8,32 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 10,42 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{23}H_{21}F_2N_5O_3$ m/z 454,2 (M+1).

**63**

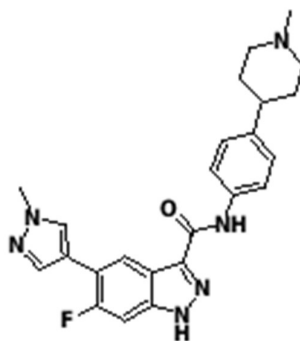
N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **63**.

- 5 Sólido de color blanco (44 mg, 0,094 mmol, 49,1 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,04 - 1,16 (2 H, m), 1,44 (2 H, d a, $J=11,53$ Hz), 1,87 - 1,99 (1 H, m), 2,36 - 2,45 (2 H, m), 2,91 (2 H, d a, $J=12,08$ Hz), 3,99 (2 H, d a, $J=6,86$ Hz), 7,18 (1 H, t, $J=74,50$ Hz), 7,18 (2 H, d a, $J=8,78$ Hz), 7,62 - 7,72 (2 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,93 - 7,99 (2 H, m), 8,22 (1 H, s), 8,32 (1 H, s),
10 10,44 (1 H, s); ESIMS observado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 467,2 ($M+1$).

**64**

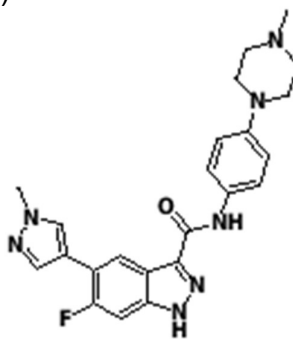
N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **64**.

- 15 Sólido de color blanco (38 mg, 0,090 mmol, 72,7 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 2,72 (1 H, s a), 3,07 (2 H, t a, $J=5,21$ Hz), 3,90 - 3,96 (4 H, m), 7,17 (1 H, t, $J=74,80$ Hz), 7,04 (1 H, s), 7,18 (2 H, d a, $J=9,06$ Hz), 7,57 (1 H, dd, $J=8,64$, 1,51 Hz), 7,73 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 7,91 - 7,97 (2 H, m), 8,24 (1 H, s), 10,47 (1 H, s), 13,88 (1 H, s a); ESIMS observado para
20 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 425,1 ($M+1$).

**65**

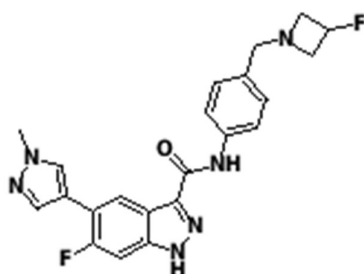
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-il) fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **65**.

- 5 Sólido de color blanco (73 mg, 0,169 mmol, 69,8 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,58 - 1,70 (2 H, m), 1,70 - 1,77 (2 H, m), 1,95 (2 H, td, *J*=11,60, 2,33 Hz), 2,19 (3 H, s), 2,42 (1 H, tt, *J*=11,84, 3,81 Hz), 2,86 (2 H, d a, *J*=11,25 Hz), 3,91 (3 H, s), 7,21 (2 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,55 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,80 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=1,92 Hz),
10 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,28 (1 H, s), 13,77 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₅FN₆O *m/z* 433,2 (M+1).

**66**

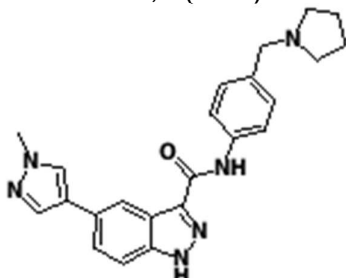
- 15 6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **66**.

- Sólido de color beige (79 mg, 0,182 mmol, 72,6 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 2,27 (3 H, s), 2,51 - 2,56 (4 H, m), 3,12 (4 H, s a), 3,91 (3 H, s), 6,93 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,54 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,73 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,15 (1 H, s), 13,76 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₃H₂₄FN₇O *m/z* 434,2 (M+1).
20

**67**

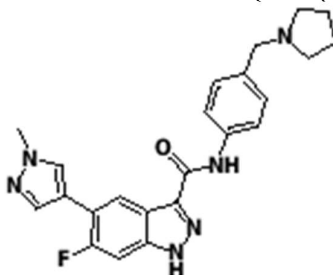
6-Fluoro-N-(4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **67**.

- 5 Sólido de color beige (12 mg, 0,028 mmol, 28,8 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 3,06 - 3,17 (2 H, m), 3,48 - 3,57 (2 H, m), 3,59 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 5,08 - 5,27 (1 H, m), 7,24 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,83 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,85 (1 H, d, $J=1,10$ Hz), 8,16 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 8,39 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,31 (1 H, s), 13,79 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ m/z 423,2 ($M+1$).

**68**

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **68**.

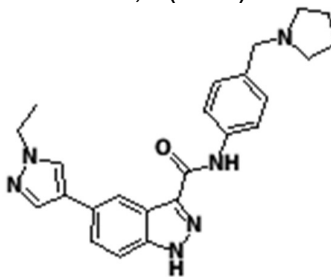
- 15 Sólido de color blanco (0,49 g, 1,224 mmol, 54,9 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,69 (s a, 4 H), 2,43 (s a, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 7,27 (d, $J=8,23$ Hz, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,83 (d, $J=8,51$ Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 13,72 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ m/z 401,3 ($M+1$).



69

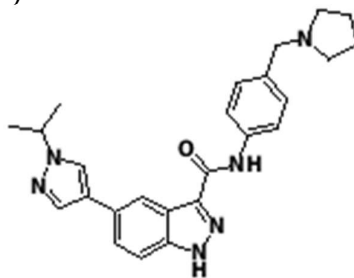
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **69**.

Sólido de color blanquecino (700 mg, 1,673 mmol, 64,7 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,69 (4 H, dt, *J*=6,66, 3,12 Hz), 2,42 (4 H, s a), 3,54 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,27 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,55 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,83 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,30 (1 H, s), 13,78 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₃H₂₃FN₆O *m/z* 419,2 (M+1).

**70**

5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **70**.

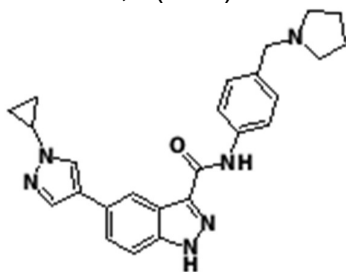
Sólido de color blanco (13,3 mg, 0,03 mmol, 13,8 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,43 (t, *J*=7,27 Hz, 3 H), 1,69 (s a, 4 H), 2,43 (s a, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 4,17 (c, *J*=7,14 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J*=8,51 Hz, 2 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,51 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 13,72 (s a, 1 H); ESIMS observado para C₂₄H₂₆N₆O *m/z* 415,2 (M+1).

**71**

5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **71**.

Sólido de color blanquecino (15 mg, 0,035 mmol, 39,9 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,47 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,70 (4 H, s a),

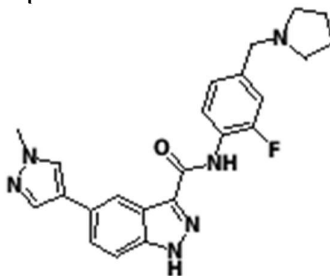
2,43 (4 H, s a), 3,54 (2 H, s), 4,53 (1 H, quin, $J=6,72$ Hz), 7,27 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,69 - 7,73 (1 H, m), 7,84 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,88 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,24 (1 H, s), 13,69 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{25}H_{28}N_6O$ m/z 429,3 (M+1).

**72**

5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **72**.

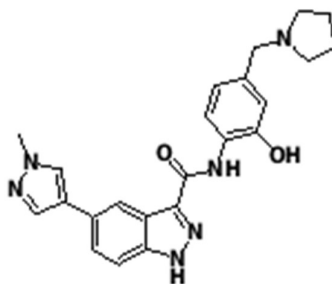
Sólido de color blanquecino (75 mg, 0,176 mmol, 49,9 % de rendimiento).

10 ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ ppm 0,96 - 1,02 (2 H, m), 1,09 - 1,15 (2 H, m), 1,69 (4 H, dt, $J=6,66$, 3,12 Hz), 2,42 (4 H, s a), 3,54 (2 H, s), 3,76 (1 H, tt, $J=7,41$, 3,70 Hz), 7,27 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,68 - 7,72 (1 H, m), 7,83 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,87 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,24 (1 H, s), 13,71 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{25}H_{26}N_6O$ m/z 427,3 (M+1).

**73**

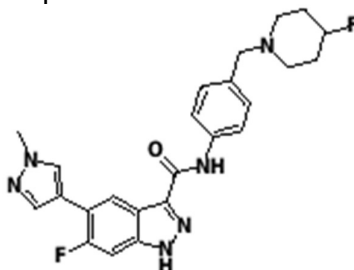
N-(2-Fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **73**.

20 Sólido de color amarillo-blanco (24,4 mg, 0,058 mmol, 17,65 % de rendimiento). ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,63 - 1,69 (m, 1 H), 1,70 - 1,74 (m, 3 H), 2,40 (s a, 1 H), 2,46 (s a, 3 H), 3,59 (s, 2 H), 3,86 - 3,90 (m, 3 H), 7,17 (d a, $J=8,23$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 2 H), 7,84 - 7,92 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,28 - 8,30 (m, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 13,77 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{23}H_{23}FN_6O$ m/z 419,2 (M+1).

**74**

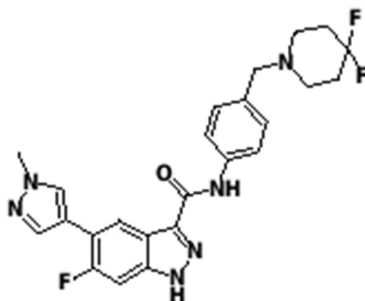
N-(2-Hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **74**.

- 5 Sólido de color amarillo-blanco (7,3 mg, 0,018 mmol, 17,62 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,93 (dt, $J=6,11$, 3,12 Hz, 4 H), 3,14 (t a, $J=6,17$ Hz, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 4,47 (d, $J=5,76$ Hz, 2 H), 5,11 (t, $J=5,76$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=6,86$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,02 (d, $J=7,96$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 13,72 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 417,2 ($\text{M}+1$).
- 10

**75**

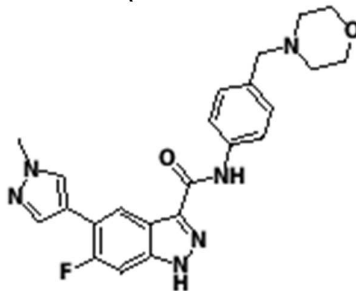
6-Fluoro-N-(4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **75**.

- 15 Sólido de color blanco (40 mg, 0,089 mmol, 79,5 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,64 - 1,76 (2 H, m), 1,79 - 1,92 (2 H, m), 2,28 (2 H, s a), 2,51 - 2,55 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 4,60 - 4,77 (1 H, m), 7,26 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,84 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,85 (1 H, s a), 8,17 (1 H, d, $J=1,92$ Hz), 8,39 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,33 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ m/z 451,2 ($\text{M}+1$).
- 20

**76**

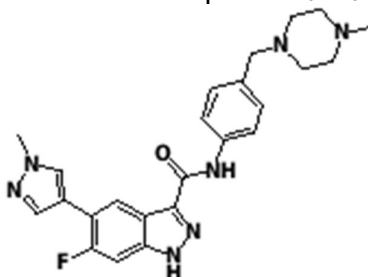
N-(4-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-6-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **76**.

- 5 Sólido de color blanco (50 mg, 0,107 mmol, 42,1 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,90 - 2,02 (4 H, m), 2,45 - 2,49 (4 H, m), 3,52 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,28 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,81 - 7,88 (3 H, m), 8,16 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 8,40 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,33 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 469,2 ($\text{M}+1$).

**77**

- 10 6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **77**.

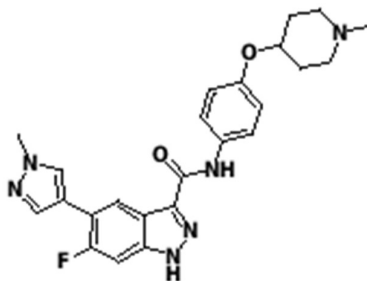
- 15 Sólido de color blanco (57,6 mg, 0,133 mmol, 55,0 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 2,35 (s a, 4 H), 3,43 (s, 2 H), 3,58 (t, $J=4,53$ Hz, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 7,27 (d, $J=8,51$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=11,25$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J=8,51$ Hz, 3 H), 8,16 (d, $J=1,92$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=7,41$ Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 13,79 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$ m/z 435,2 ($\text{M}+1$).



78

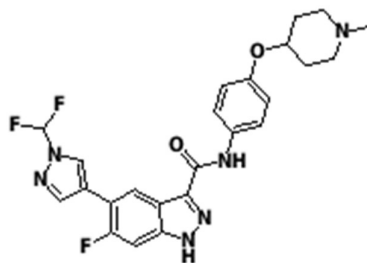
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **78**.

Sólido de color blanco (47 mg, 0,105 mmol, 62,7 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 2,15 (3 H, s), 2,36 (8 H, s a), 3,42 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,25 (2 H, d, *J*=8,23 Hz), 7,55 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,83 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,31 (1 H, s), 13,79 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₆FN₇O *m/z* 448,2 (M+1).

**79**

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi) fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **79**.

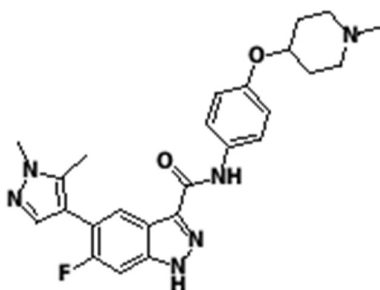
Sólido de color blanco (1,96 g, 4,37 mmol, 87,8 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,87 - 1,96 (2 H, m), 2,11 - 2,17 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,62 (2 H, dd a, *J*=11,11, 4,53 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,28 - 4,36 (1 H, m), 6,90 - 6,97 (2 H, m), 7,54 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,73 - 7,80 (2 H, m), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,23 (1 H, s), 13,76 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₅FN₆O₂ *m/z* 449,2 (M+1).

**80**

5-(1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **80**.

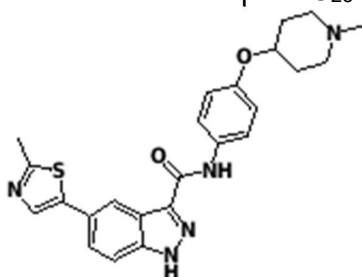
Sólido de color blanco (74 mg, 0,153 mmol, 69,5 % de rendimiento). ¹H

RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,92 (2 H, d a, $J=11,25$ Hz), 2,11 - 2,17 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,58 - 2,65 (2 H, m), 4,31 (1 H, dt, $J=8,23$, 4,12 Hz), 6,90 - 6,97 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,75 - 7,80 (2 H, m), 7,91 (1 H, t, $J=59,10$ Hz), 8,27 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 8,66 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 10,27 (1 H, s), 13,85 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$ m/z 485,2 (M+1).

**81**

5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **81**.

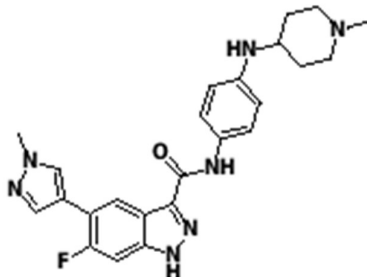
Sólido de color blanco (48 mg, 0,104 mmol, 40,5 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,57 - 1,67 (2 H, m), 1,87 - 1,96 (2 H, m), 2,11 - 2,16 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 3,82 (3 H, s), 4,31 (1 H, dt, $J=8,30$, 4,22 Hz), 6,90 - 6,95 (2 H, m), 7,51 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J=10,15$ Hz), 7,73 - 7,78 (2 H, m), 8,11 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,24 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{25}H_{27}FN_6O_2$ m/z 463,2 (M+1).

**82**

N-(4-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metiltiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **82**.

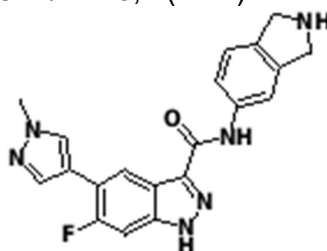
Sólido de color blanquecino (9,5 mg, 0,021 mmol, 9,65 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,92 (2 H, d a, $J=9,61$ Hz), 2,12 - 2,17 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 2,69 (3 H, s), 4,32 (1 H, dt, $J=8,30$, 4,22 Hz), 6,91 - 6,97 (2 H, m), 7,69 - 7,73 (1 H, m), 7,75 - 7,80 (3 H, m), 8,04 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 10,25 (1 H, s), 13,86 (1 H, s a);

ESIMS observado para $C_{24}H_{25}N_5O_2S$ m/z 448,0 ($M+1$).

**83**

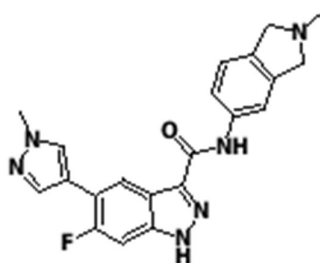
5 6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **83**.

Sólido de color beige (88 mg, 0,197 mmol, 74,7 % de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm 1,45 - 1,57 (2 H, m), 2,04 (2 H, d a, $J=13,17$ Hz), 2,22 (2 H, t a, $J=10,98$ Hz), 2,31 (3 H, s), 2,88 (2 H, d a, $J=11,80$ Hz), 3,96 (3 H, s), 6,68 - 6,75 (2 H, m), 7,37 (1 H, d, $J=11,25$ Hz), 7,44 - 7,52 (2 H, m), 7,91 (1
10 H, d, $J=1,10$ Hz), 8,02 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 8,48 (1 H, d, $J=7,41$ Hz); ESIMS observado para $C_{24}H_{26}FN_7O$ m/z 448,2 ($M+1$).

**84**

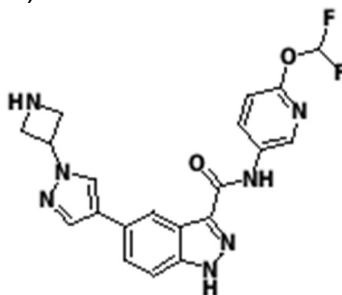
15 6-Fluoro-N-(isoindolin-5-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **84**.

Sólido de color blanco (52 mg, 0,138 mmol, 47,6 % de rendimiento). ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ ppm 3,91 (s, 3 H), 4,05 (s a, 2 H), 4,08 (s a, 2 H), 7,22 (d, $J=7,96$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=11,25$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,85 (s, 2 H), 8,16 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=7,41$ Hz, 1 H), 10,27 (s, 1 H); ESIMS
20 observado para $C_{20}H_{17}FN_6O$ m/z 377,1 ($M+1$).

**85**

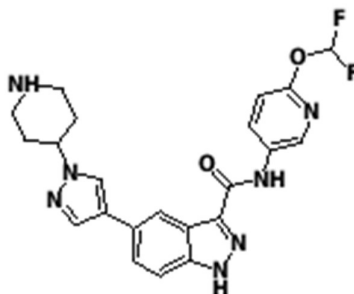
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metilisoindolin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **85**.

- 5 Sólido de color castaño (85,2 mg, 0,218 mmol, 75,2 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 2,49 (s, 3 H), 3,78 (s a, 2 H), 3,82 (s a, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,18 (d, $J=8,23$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=11,25$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=7,96$, 1,92 Hz, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 2 H), 8,16 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=7,41$ Hz, 1 H), 10,28 (s, 1 H), 13,78 (s a, 1 H); ESIMS observado para
- 10 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 391,1 ($M+1$).

**86**

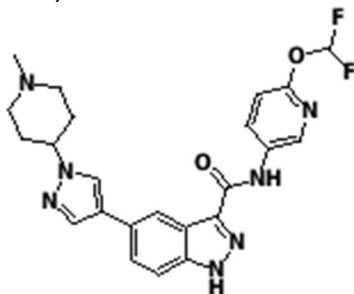
5-(1-(Azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **86**.

- 15 Sólido de color blanco (29 mg, 0,068 mmol, 59,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 3,76 (2 H, t, $J=8,10$ Hz), 3,92 - 4,00 (2 H, m), 5,21 (1 H, quin, $J=7,41$ Hz), 7,13 (1 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,67 (1 H, t, $J=73,50$ Hz), 7,66 - 7,68 (1 H, m), 7,71 - 7,75 (1 H, m), 7,97 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,38 - 8,44 (2 H, m), 8,78 (1 H, d, $J=2,47$ Hz), 10,66 (1 H, s); ESIMS observado para
- 20 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 426,2 ($M+1$).

**87**

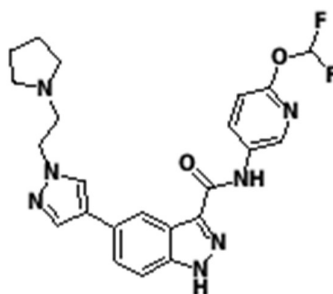
N-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **87**.

- 5 Sólido de color blanco (50 mg, 0,110 mmol, 74,0 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,79 - 1,90 (2 H, m), 2,00 (2 H, d a, *J*=8,51 Hz), 2,60 (2 H, t a, *J*=11,53 Hz), 3,06 (2 H, d a, *J*=12,35 Hz), 4,18 - 4,26 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,68 (1 H, t, *J*=73,40 Hz), 7,64 - 7,67 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,41 (1 H, dd, *J*=8,78, 2,74 Hz), 8,78 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 10,66 (1 H, s); ESIMS observado para C₂₂H₂₁F₂N₇O₂ *m/z* 454,2 (*M*+1).
- 10

**88**

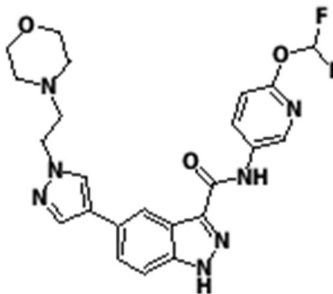
- 15 N-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **88**.

- Sólido de color blanco (71 mg, 0,152 mmol, 88,4 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,83 - 2,91 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,68 (1 H, t, *J*=73,10 Hz), 7,64 - 7,67 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,41 (1 H, dd, *J*=8,92, 2,61 Hz), 8,78 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 10,67 (1 H, s), 13,83 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₃H₂₃F₂N₇O₂ *m/z* 468,2 (*M*+1).
- 20

**89**

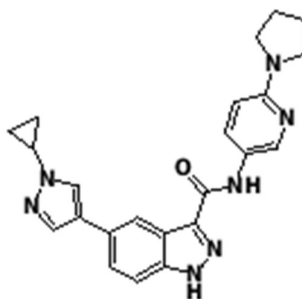
N-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-5-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **89**.

- 5 Sólido de color blanco (27 mg, 0,058 mmol, 39,8 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,67 (4 H, dt, $J=6,72$, 3,22 Hz), 2,45 - 2,49 (4 H, m), 2,87 (2 H, t, $J=6,72$ Hz), 4,24 (2 H, t, $J=6,72$ Hz), 7,13 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 7,68 (2 H, t, $J=73,50$ Hz), 7,65 - 7,67 (1 H, m), 7,68 - 7,72 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,41 (1 H, dd, $J=8,92$, 2,61 Hz), 8,78 (1 H, d, $J=2,74$ Hz), 10,66 (1 H, s), 13,81 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 468,2 ($\text{M}+1$).
- 10

**90**

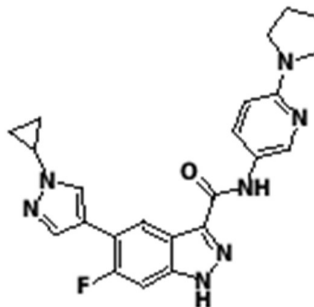
- 15 N-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **90**.

- Sólido de color blanco (60 mg, 0,124 mmol, 64,0 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 2,43 (4 H, s a), 2,77 (2 H, t, $J=6,59$ Hz), 3,52 - 3,59 (4 H, m), 4,26 (2 H, t, $J=6,59$ Hz), 7,13 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 7,67 (1 H, t, $J=73,20$ Hz), 7,65 - 7,68 (1 H, m), 7,69 - 7,72 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,40 (1 H, dd, $J=8,78$, 2,47 Hz), 8,78 (1 H, d, $J=2,74$ Hz), 10,66 (1 H, s), 13,82 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ m/z 484,2 ($\text{M}+1$).
- 20

**91**

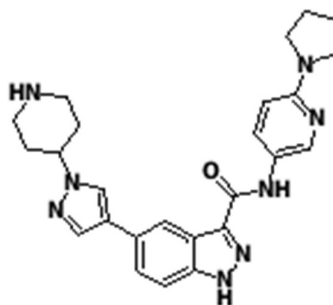
5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **91**.

- 5 Sólido de color blanco (27 mg, 0,065 mmol, 72,2 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,95 - 1,02 (2 H, m), 1,08 - 1,14 (2 H, m), 1,95 (4 H, dt, $J=6,31$, 3,43 Hz), 3,35 - 3,40 (4 H, m), 3,76 (1 H, tt, $J=7,38$, 3,88 Hz), 6,46 (1 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,59 - 7,65 (1 H, m), 7,66 - 7,71 (1 H, m), 7,86 (1 H, s), 7,97 (1 H, dd, $J=9,06$, 2,74 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, $J=2,47$ Hz), 10,12 (1 H, s), 13,68 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ m/z 414,2 (M+1).

**92**

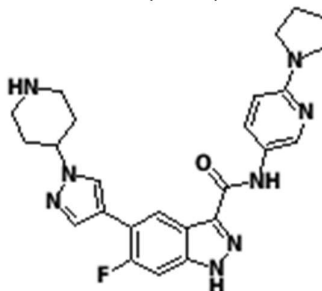
- 15 5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **92**.

- 20 Sólido de color blanquecino (20,5 mg, 0,05 mmol). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 0,96 - 1,03 (m, 2 H), 1,10 - 1,16 (m, 2 H), 1,92 - 1,97 (m, 4 H), 3,37 (t a, $J=6,59$ Hz, 4 H), 3,81 (tt, $J=7,34$, 3,77 Hz, 1 H), 6,45 (d, $J=9,06$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=11,25$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=1,37$ Hz, 1 H), 7,95 (dd, $J=9,06$, 2,47 Hz, 1 H), 8,23 (d, $J=1,65$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J=7,41$ Hz, 1 H), 8,48 (d, $J=2,47$ Hz, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 13,77 (s, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$ m/z 432,2 (M+1).

**93**

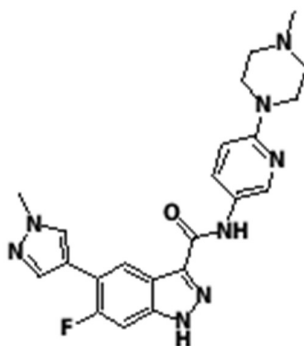
5-(1-(Piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)-N-(6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-carboxamida **93**.

- 5 Sólido de color blanco (23 mg, 0,050 mmol, 36,7 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,83 (2 H, cd, $J=12,03$, 4,25 Hz), 1,91 - 2,03 (6 H, m), 2,56 - 2,64 (2 H, m), 3,05 (2 H, d a, $J=12,62$ Hz), 3,36 - 3,40 (4 H, m), 4,21 (1 H, tt, $J=11,60$, 3,91 Hz), 6,46 (1 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,60 - 7,64 (1 H, m), 7,67 - 7,72 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 7,97 (1 H, dd, $J=9,06$, 2,74 Hz), 8,26 (1 H, s),
10 8,32 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, $J=2,74$ Hz), 10,12 (1 H, s), 13,67 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}$ m/z 457,2 ($\text{M}+1$).

**94**

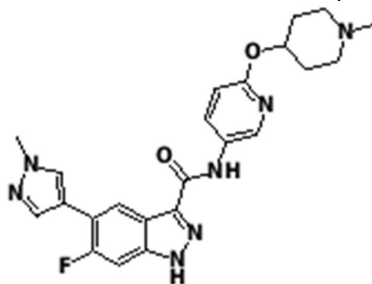
- 6-Fluoro-5-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)-N-(6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-carboxamida **94**.

- 15 Sólido de color blanco (52 mg, 0,110 mmol, 82,1 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,84 (2 H, cd, $J=12,03$, 3,98 Hz), 1,91 - 2,01 (6 H, m), 2,59 (2 H, td, $J=12,21$, 2,20 Hz), 3,05 (2 H, d a, $J=12,62$ Hz), 3,35 - 3,41 (4 H, m), 4,27 (1 H, tt, $J=11,49$, 4,01 Hz), 6,46 (1 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,53 (1 H, d, $J=11,25$ Hz), 7,86 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 7,96 (1 H, dd, $J=8,92$, 2,61 Hz), 8,20 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 8,39 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 8,48 (1 H, d, $J=2,47$ Hz), 10,18 (1 H, s);
20 ESIMS observado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_8\text{O}$ m/z 475,3 ($\text{M}+1$).

**95**

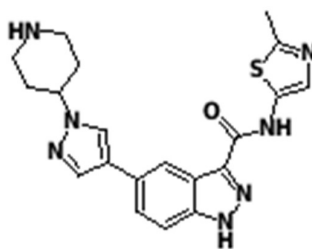
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **95**.

- 5 Sólido de color blanco (20 mg, 0,046 mmol, 59,7 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 2,22 (3 H, s), 2,37 - 2,43 (4 H, m), 3,41 - 3,46 (4 H, m), 3,91 (3 H, s), 6,85 (1 H, d, *J*=9,33 Hz), 7,54 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,84 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,02 (1 H, dd, *J*=9,19, 2,61 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,38 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,57 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 10,28 (1 H, s), 13,78 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₂H₂₃FN₈O *m/z* 435,2 (M+1).
- 10

**96**

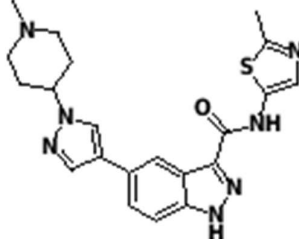
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **96**.

- 15 Sólido de color blanco (60 mg, 0,133 mmol, 54,8 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,61 - 1,71 (2 H, m), 1,96 (2 H, d a, *J*=10,43 Hz), 2,11 - 2,17 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,64 (2 H, s a), 3,91 (3 H, s), 4,94 (1 H, dt, *J*=8,71, 4,56 Hz), 6,80 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,56 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,85 (1 H, s), 8,13 - 8,17 (2 H, m), 8,38 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,59 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 10,46 (1 H, s), 13,82 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₃H₂₄FN₇O₂ *m/z* 450,2 (M+1).
- 20

**97**

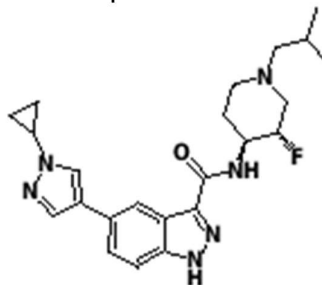
N-(2-Metiltiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **97**.

- 5 Sólido de color blanco (88 mg, 0,216 mmol, 85,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,79 - 1,90 (2 H, m), 1,96 - 2,04 (2 H, m), 2,57 (3 H, s), 2,58 - 2,65 (2 H, m), 3,06 (2 H, d a, $J=12,35$ Hz), 4,21 (1 H, tt, $J=11,60$, 3,91 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,64 - 7,68 (1 H, m), 7,70 - 7,75 (1 H, m), 7,91 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 8,30 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, $J=0,82$ Hz); ESIMS observado para
- 10 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OS}$ m/z 408,1 ($M+1$).

**98**

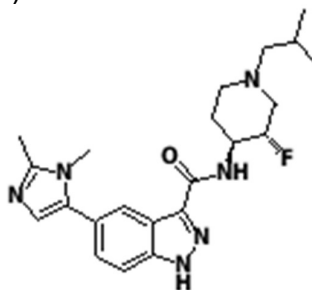
5-(1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metiltiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **98**.

- 15 Sólido de color blanco (55 mg, 0,130 mmol, 84,4 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 2,84 - 2,90 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,64 - 7,68 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,91 (1 H, s), 8,32 (2 H, d, $J=3,57$ Hz), 11,79 (1 H, s a), 13,86 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}$ m/z 422,2 ($M+1$).

**99**

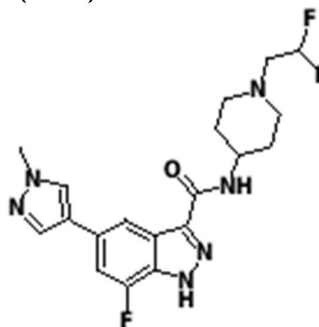
5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-3-fluoro-1-isobutylpiperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **99**.

Sólido de color blanco (15,7 mg, 0,038 mmol, 41,8 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 0,95 - 1,01 (2 H, m), 1,07 - 1,14 (2 H, m), 1,63 - 1,74 (1 H, m), 1,74 - 1,80 (1 H, m), 1,80 - 1,87 (1 H, m), 1,93 - 2,04 (2 H, m), 2,08 - 2,17 (2 H, m), 2,79 (1 H, d a, *J*=9,61 Hz), 3,13 - 3,21 (1 H, m), 3,75 (1 H, tt, *J*=7,44, 3,81 Hz), 3,95 - 4,08 (1 H, m), 4,62 - 4,79 (1 H, m), 7,56 - 7,62 (1 H, m), 7,63 - 7,68 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 13,56 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₃H₂₉FN₆O *m/z* 425,2 (M+1).

**100**

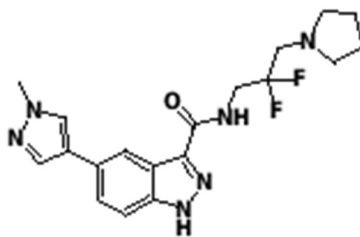
5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-((3S,4S)-3-fluoro-1-isobutylpiperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **100**.

Sólido de color beige (8,2 mg, 0,083 mmol, 9,9 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,31 Hz), 1,63 - 1,73 (1 H, m), 1,73 - 1,86 (2 H, m), 1,93 - 2,04 (2 H, m), 2,07 - 2,18 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,74 - 2,81 (1 H, m), 3,12 - 3,20 (1 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,96 - 4,09 (1 H, m), 4,61 - 4,79 (1 H, m), 6,86 (1 H, s), 7,47 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,69 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,57 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 13,71 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₂H₂₉FN₆O *m/z* 413,2 (M+1).

**101**

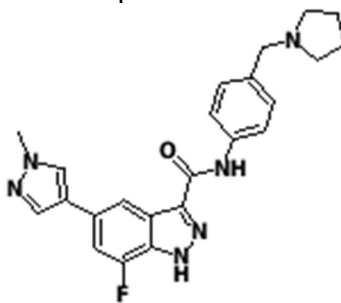
N-(1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-il)-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **101**.

Sólido de color blanco (48 mg, 0,118 mmol, 59,1 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,64 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,80 (2 H, m), 2,21 - 2,30 (2 H, m), 2,73 (2 H, td, *J*=15,64, 4,39 Hz), 2,92 (2 H, d a, *J*=11,80 Hz), 3,78 - 3,86 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 6,14 (1 H, tt, *J*=56,10, 4,40 Hz), 7,53 (1 H, dd, *J*=12,62, 1,10 Hz), 7,87 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 14,07 (1 H, s a); ESIMS observado para C₁₉H₂₁F₃N₆O *m/z* 407,2 (M+1).

**106**

N-(2,2-Difluoro-3-(pirrolidin-1-il)propil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **106**.

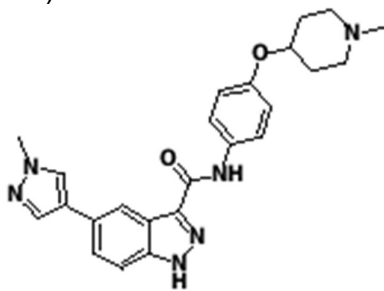
Sólido de color blanquecino (0,038 g, 0,098 mmol, 51,4 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,72 (dt, *J*=6,59, 3,29 Hz, 4 H), 2,58 - 2,65 (m, 4 H), 2,97 (t, *J*=14,55 Hz, 2 H), 3,82 - 3,92 (m, 5 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,53 (t, *J*=6,31 Hz, 1 H), 13,61 (s a, 1 H); ESIMS observado para C₁₉H₂₂F₂N₆O *m/z* 389 (M+1).

**119**

7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **119**.

Sólido de color blanquecino (34 mg, 0,081 mmol, 40,6 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1,69 (4 H, dt, *J*=6,52, 3,19 Hz), 2,43 (4 H, s a), 3,54 (2 H, s), 3,88 (3 H, s), 7,27 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,58 (1 H, dd, *J*=12,35,

1,10 Hz), 7,83 (2 H, d, $J=8,51$ Hz), 7,92 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 8,14 (1 H, d, $J=1,10$ Hz), 8,25 (1 H, s), 10,35 (1 H, s), 14,24 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{23}H_{23}FN_6O$ m/z 419,2 ($M+1$).

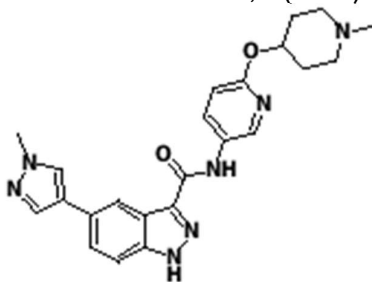
**122**

5

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **122**.

Sólido de color blanco (82 mg, 0,190 mmol, 75,1 % de rendimiento). ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,58 - 1,67 (m, 2 H), 1,88 - 1,96 (m, 2 H), 2,12 - 2,17 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,58 - 2,66 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,31 (dt, $J=8,16$, 4,29 Hz, 1 H), 6,93 (d, $J=8,78$ Hz, 2 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,78 (d, $J=9,06$ Hz, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 13,68 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{24}H_{26}N_6O_2$ m/z 431,2 ($M+1$).

10

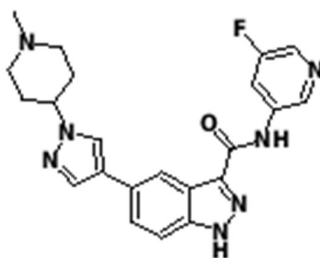
**124**

15

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **124**.

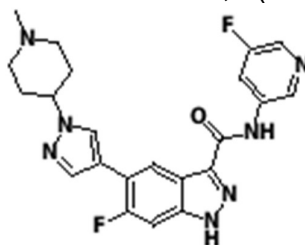
Sólido de color blanco (70 mg, 0,162 mmol, 62,0 % de rendimiento). ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,97 (dd a, $J=8,92$, 3,70 Hz, 2 H), 2,10 - 2,17 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,60 - 2,68 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,94 (tt, $J=8,54$, 4,08 Hz, 1 H), 6,79 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,86 (d, $J=0,82$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=8,78$, 2,74 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,60 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 13,75 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{23}H_{25}N_7O_2$ m/z 432,2 ($M+1$).

20

**125**

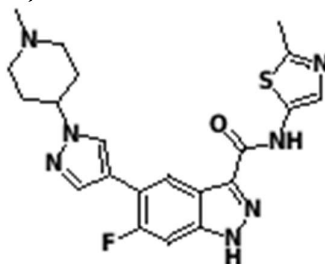
N-(5-Fluoropiridin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **125**.

- 5 Sólido de color blanco (87 mg, 0,207 mmol, 80,2 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,10 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,84 - 2,91 (m, 2 H), 4,09 - 4,19 (m, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,30 - 8,36 (m, 4 H), 8,97 - 9,01 (m, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 13,89 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$ m/z 420,2 ($\text{M}+1$).

**126**

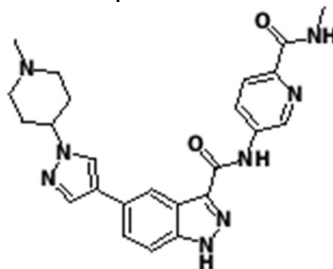
6-Fluoro-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **126**.

- 15 Sólido de color blanco (22,6 mg, 0,052 mmol, 48,1 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,11 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 2,88 (d a, $J=7,41$ Hz, 2 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 7,59 (d, $J=10,98$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J=1,65$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,37$ Hz, 1 H), 8,29 - 8,35 (m, 2 H), 8,41 (d, $J=7,41$ Hz, 1 H), 8,96 - 9,01 (m, 1 H), 10,93 (s, 1 H), 13,97 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 438,1 ($\text{M}+1$).

**127**

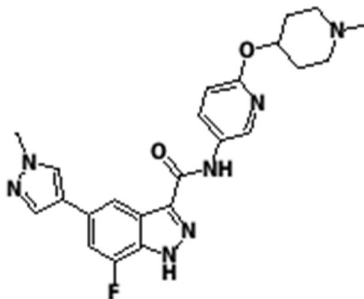
6-Fluoro-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metiltiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **127**.

Sólido de color blanco (27,9 mg, 0,06 mmol, 59,4 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,99 - 2,10 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,87 (d a, $J=4,94$ Hz, 2 H), 4,20 (s a, 1 H), 7,58 (d, $J=10,98$ Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,89 (d, $J=1,65$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,37$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J=7,14$ Hz, 1 H), 11,85 (s a, 1 H), 13,95 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{OS}$ m/z 440,1 ($M+1$).

**128**

N-(6-(Metilcarbamoil)piridin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **128**.

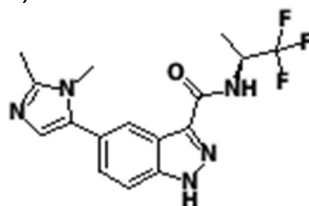
Sólido de color crema (76 mg, 0,166 mmol, 75,0 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,12 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,82 (d, $J=4,94$ Hz, 3 H), 2,85 - 2,90 (m, 2 H), 4,09 - 4,19 (m, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,03 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,52 (dd, $J=8,51$, 2,47 Hz, 1 H), 8,68 (c, $J=4,85$ Hz, 1 H), 9,16 (d, $J=2,47$ Hz, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 13,88 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$ m/z 458,7 ($M+1$).

**129**

7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **129**.

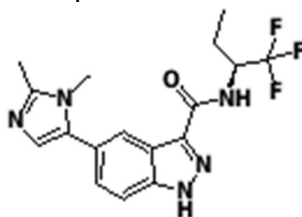
Sólido de color blanco (95 mg, 0,211 mmol, 80,5 % de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 1,61 - 1,72 (m, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,12

- 2,21 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,61 - 2,70 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,95 (tt, $J=8,61$, 4,29 Hz, 1 H), 6,80 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J=12,62$ Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,13 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H), 8,15 (dd, $J=8,92$, 2,61 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,59 (d, $J=2,47$ Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H), 14,28 (s a, 1 H); ESIMS observado para $C_{23}H_{24}FN_7O_2$ m/z 449,8 (M+1).

**131**

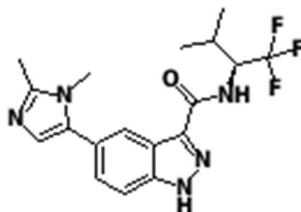
(S)-5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **131**.

- 10 Sólido de color blanco (31,0 mg, 0,088 mmol, 42,7 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (3 H, d, $J=7,14$ Hz), 2,36 (3 H, s), 3,53 (3 H, s), 4,90 (1 H, dc, $J=15,64$, 7,87 Hz), 6,88 (1 H, s), 7,49 (1 H, dd, $J=8,64$, 1,51 Hz), 7,72 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 8,13 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 8,93 (1 H, d, $J=9,06$ Hz), 13,84 (1 H, s); ESIMS observado para $C_{16}H_{16}F_3N_5O$ m/z 352,2 (M+1).

**132**

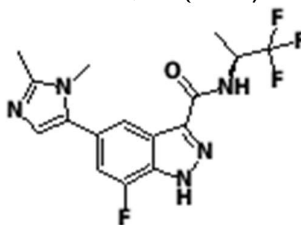
(S)-5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **132**.

- 15 Sólido de color blanco (33,0 mg, 0,090 mmol, 50,2 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (3 H, t, $J=7,41$ Hz), 1,72 - 1,84 (1 H, m), 1,84 - 1,96 (1 H, m), 2,36 (3 H, s), 3,53 (3 H, s), 4,62 - 4,75 (1 H, m), 6,88 (1 H, s), 7,49 (1 H, dd, $J=8,64$, 1,51 Hz), 7,73 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 8,13 (1 H, s), 8,85 (1 H, d, $J=9,33$ Hz), 13,85 (1 H, s a); ESIMS observado para $C_{17}H_{18}F_3N_5O$ m/z 366,1 (M+1).

**133**

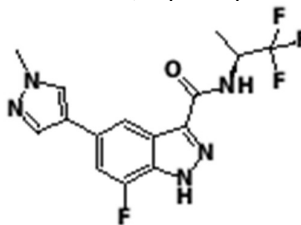
(S)-5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **133**.

- 5 Sólido de color blanquecino (37,0 mg, 0,098 mmol, 54,5 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,99 (3 H, d, $J=6,86$ Hz), 1,04 (3 H, d, $J=6,86$ Hz), 2,30 (1 H, dc, $J=14,10$, 6,83 Hz), 2,36 (3 H, s), 3,53 (3 H, s), 4,58 (1 H, sxt, $J=8,78$ Hz), 6,88 (1 H, s), 7,50 (1 H, dd, $J=8,51$, 1,65 Hz), 7,73 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 8,12 (1 H, s), 8,68 (1 H, d, $J=9,88$ Hz), 13,85 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ m/z 380,15 ($M+1$).
- 10

**134**

(S)-5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-7-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **134**.

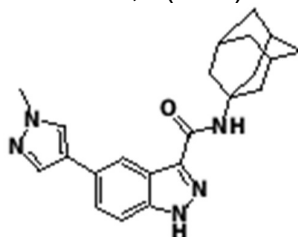
- 15 Sólido de color blanco (33,0 mg, 0,089 mmol, 28,9 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,41 (3 H, d, $J=7,14$ Hz), 2,36 (3 H, s), 3,55 (3 H, s), 4,90 (1 H, dc, $J=15,75$, 7,74 Hz), 6,94 (1 H, s), 7,41 (1 H, dd, $J=11,94$, 0,96 Hz), 7,95 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 9,06 (1 H, d, $J=9,06$ Hz), 14,42 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ m/z 370,1 ($M+1$).

**135**

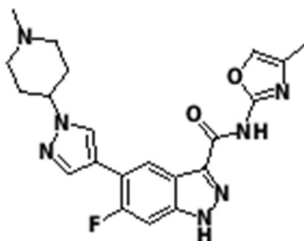
(S)-7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **135**.

20

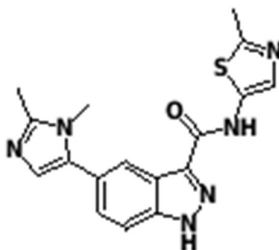
- Sólido de color blanco (13,0 mg, 0,037 mmol, 25,1 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (3 H, d, $J=7,14$ Hz), 3,87 (3 H, s), 4,90 (1 H, dc, $J=15,75, 7,83$ Hz), 7,57 (1 H, dd, $J=12,49, 0,96$ Hz), 7,90 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, $J=0,82$ Hz), 8,23 (1 H, s), 8,99 (1 H, d, $J=9,06$ Hz), 14,25 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ m/z 356,1 ($M+1$).

**137**

- N-((3s,5s,7s)-Adamantan-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **137**.
- Sólido de color blanco (35 mg, 0,089 mmol, 40,7 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 1,68 (s a, 6 H), 2,08 (s a, 3 H), 2,12 (s, 6 H), 3,87 (s, 3 H), 7,22 (s, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 13,45 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ m/z 376,2 ($M+1$).

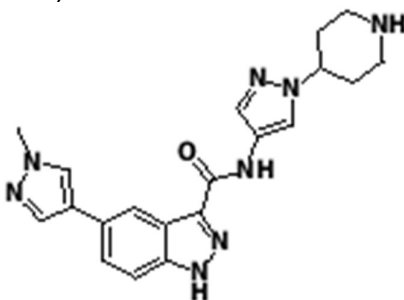
**138**

- 6-Fluoro-N-(4-metiloxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **138**.
- Sólido de color blanquecino (11,6 g, 27,4 mmol, 20,48 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm ^1H RMN (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,98 - 2,11 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 2,88 (d a, $J=7,41$ Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,16 - 4,24 (m, 1 H), 7,53 (d, $J=10,98$ Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,87 (d, $J=1,37$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,65$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=7,41$ Hz, 1 H), 10,60 (s, 1 H), 13,76 (s a, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2$ m/z 424,2 ($M+1$).

**139**

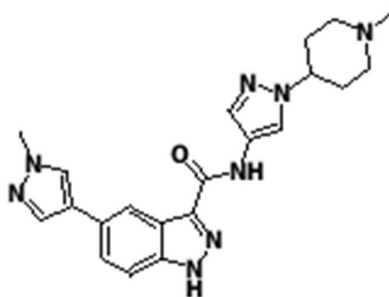
5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(2-metiltiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **139**.

- 5 Sólido de color blanco (28,0 mg, 0,079 mmol, 49,5 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,37 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 3,55 (3 H, s), 6,91 (1 H, s), 7,52 (1 H, dd, $J=8,78$, 1,65 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 8,17 (1 H, s), 11,85 (1 H, s a), 14,03 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}$ m/z 353,1 ($M+1$).

**140**

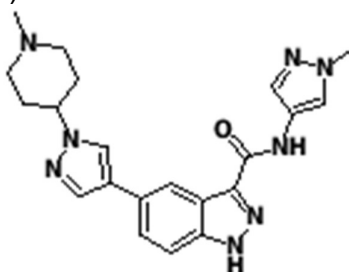
5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **140**.

- 15 Sólido de color blanquecino (33,0 mg, 0,085 mmol, 47,9 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,12 - 2,23 (4 H, m), 3,01 - 3,11 (2 H, m), 3,38 (2 H, d a, $J=12,90$ Hz), 3,89 (3 H, s), 4,45 - 4,55 (1 H, m), 7,61 - 7,69 (2 H, m), 7,77 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 8,12 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 10,61 (1 H, s), 13,79 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}$ m/z 391,2 ($M+1$).

**141**

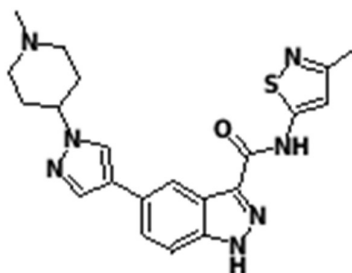
5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **141**.

- 5 Sólido de color blanquecino (43,6 mg, 0,108 mmol, 52,7 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,88 - 2,01 (4 H, m), 2,07 (2 H, t a, $J=11,11$ Hz), 2,22 (3 H, s), 2,86 (2 H, d a, $J=11,25$ Hz), 3,89 (3 H, s), 4,06 - 4,14 (1 H, m), 7,60 - 7,69 (2 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 13,67 (1 H, s); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ m/z 405,2 ($M+1$).
- 10

**142**

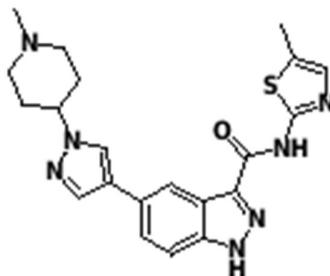
N-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **142**.

- 15 Sólido de color blanquecino (19,4 mg, 0,048 mmol, 32,3 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,98 - 2,09 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,85 - 2,90 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,61 - 7,65 (1 H, m), 7,67 - 7,72 (2 H, m), 7,88 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,54 (1 H, s), 13,67 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ m/z 405,2 ($M+1$).
- 20

**143**

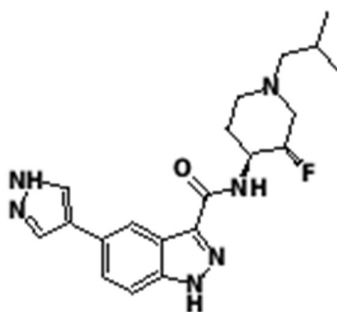
N-(3-Metilisotiazol-5-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **143**.

- 5 Sólido de color blanquecino (26,2 mg, 0,062 mmol, 38,1 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,98 - 2,11 (6 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 2,84 - 2,91 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,02 (1 H, s), 7,66 - 7,71 (1 H, m), 7,72 - 7,78 (1 H, m), 7,94 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 12,47 (1 H, s a), 14,01 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}$ m/z 422,2 (M+1).
- 10

**144**

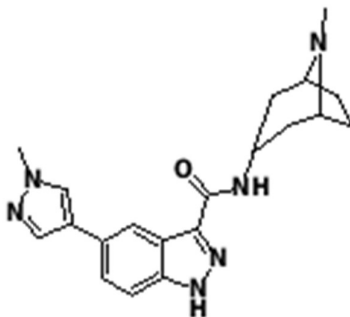
5-(1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **144**.

- 15 Sólido de color blanquecino (17,9 mg, 0,043 mmol, 33,7 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,84 - 2,92 (2 H, m), 4,10 - 4,18 (1 H, m), 7,21 (1 H, s), 7,64 - 7,69 (1 H, m), 7,71 - 7,75 (1 H, m), 7,93 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 11,92 (1 H, s a), 13,92 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}$ m/z 422,15 (M+1).
- 20

**145**

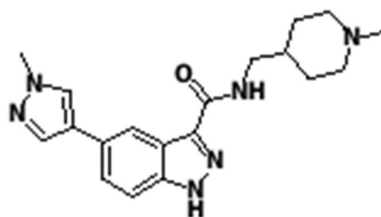
N-((3S,4S)-3-Fluoro-1-isobutylpiperidin-4-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **145**.

- 5 Sólido de color beige (111,0 mg, 0,289 mmol, 25,7 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,31 Hz), 1,64 - 1,75 (1 H, m), 1,75 - 1,80 (1 H, m), 1,80 - 1,88 (1 H, m), 1,94 - 2,04 (2 H, m), 2,08 - 2,18 (2 H, m), 2,79 (1 H, d a, *J*=10,43 Hz), 3,12 - 3,22 (1 H, m), 3,96 - 4,08 (1 H, m), 4,62 - 4,80 (1 H, m), 7,60 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,78, 1,65 Hz), 7,90 (1 H, s a), 8,18 (1 H, s a), 8,30 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 12,94 (1 H, s a), 13,55 (1 H, s); ESIMS observado para C₂₀H₂₅FN₆O *m/z* 385,2 (M+1).

**146**

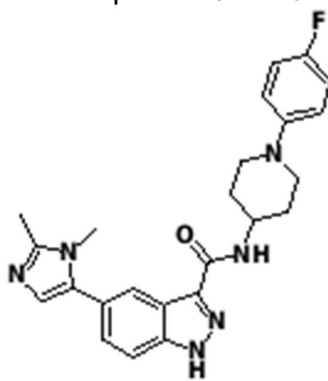
- 15 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **146**.

- 20 Sólido de color blanco (10,1 mg, 0,028 mmol, 13,8 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,75 (2 H, d a, *J*=14,00 Hz), 1,83 - 1,89 (2 H, m), 2,01 - 2,06 (2 H, m), 2,09 (2 H, ddd, *J*=14,34, 6,52, 4,12 Hz), 2,17 (3 H, s), 3,07 (2 H, s a), 3,88 (3 H, s), 4,07 (1 H, c, *J*=6,59 Hz), 7,57 - 7,66 (2 H, m), 7,75 (1 H, d, *J*=6,86 Hz), 7,83 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 13,51 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₀H₂₄N₆O *m/z* 365,2 (M+1).

**147**

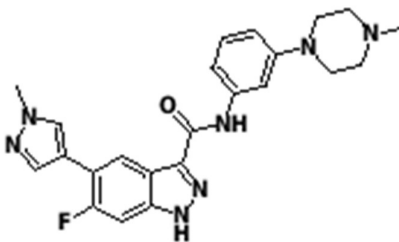
5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida **147**.

- 5 Sólido de color beige (14,7 mg, 0,042 mmol, 14,7 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (2 H, cd, *J*=11,94, 4,25 Hz), 1,49 - 1,59 (1 H, m), 1,60 - 1,66 (2 H, m), 1,74 - 1,84 (2 H, m), 2,12 (3 H, s), 2,73 (2 H, d a, *J*=11,25 Hz), 3,19 (2 H, t, *J*=6,59 Hz), 3,88 (2 H, s), 7,56 - 7,60 (1 H, m), 7,61 - 7,66 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,35 (1 H, t, *J*=6,17 Hz),
10 13,50 (1 H, s a); ESIMS observado para C₁₉H₂₄N₆O *m/z* 353,2 (M+1).

**148**

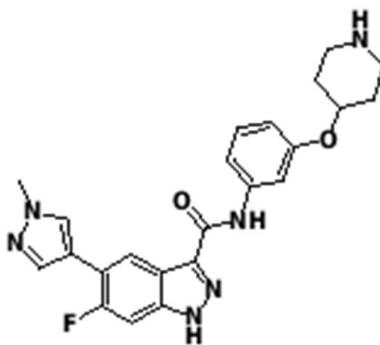
5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **148**.

- 15 Sólido de color blanquecino (61,0 mg, 0,141 mmol, 56,0 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,74 - 1,85 (2 H, m), 1,86 - 1,93 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,74 (2 H, td, *J*=12,14, 2,33 Hz), 3,52 (3 H, s), 3,63 (2 H, d a, *J*=12,35 Hz), 3,95 - 4,06 (1 H, m), 6,87 (1 H, s), 6,95 - 7,00 (2 H, m), 7,01 - 7,08 (2 H, m), 7,46 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,69 (1 H, d, *J*=8,78 Hz),
20 8,13 - 8,18 (1 H, m), 8,33 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 13,67 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₅FN₆O *m/z* 433,2 (M+1).

**149**

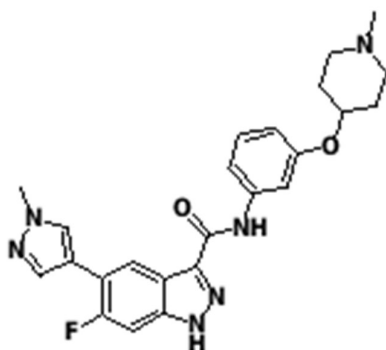
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **149**.

- 5 Sólido de color blanco (63,0 mg, 0,134 mmol, 49,8 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,23 (3 H, s), 2,44 - 2,48 (4 H, m), 3,09 - 3,18 (4 H, m), 3,91 (3 H, s), 6,68 (1 H, dd, $J=8,10$, 2,06 Hz), 7,16 (1 H, t, $J=8,10$ Hz), 7,35 (1 H, dd, $J=7,96$, 1,10 Hz), 7,55 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,58 (1 H, t, $J=1,92$ Hz), 7,86 (1 H, d, $J=1,10$ Hz), 8,17 (1 H, d, $J=1,92$ Hz), 8,39 (1 H, d, $J=7,41$ Hz),
10 10,11 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}$ m/z 434,2 ($M+1$).

**150**

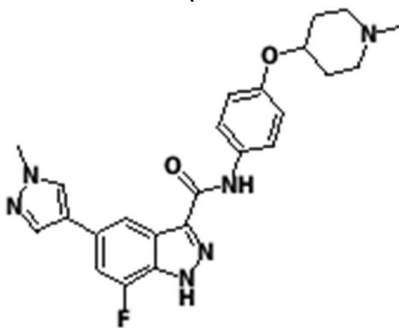
- 15 6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **150**.

- Sólido de color blanco (70,0 mg, 0,148 mmol, 55,6 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,39 - 1,52 (2 H, m), 1,90 - 2,00 (2 H, m), 2,54 - 2,63 (2 H, m), 2,97 (2 H, dt, $J=12,56$, 4,15 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,30 - 4,41 (1 H, m), 6,67 (1 H, dd, $J=8,23$, 1,92 Hz), 7,21 (1 H, t, $J=8,10$ Hz), 7,50 (1 H, dd, $J=8,23$, 1,10 Hz), 7,55 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,57 (1 H, t, $J=2,20$ Hz), 7,86 (1 H, d, $J=1,10$ Hz), 8,17 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 8,39 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,27 (1 H, s); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$ m/z 435,2 ($M+1$).

**151**

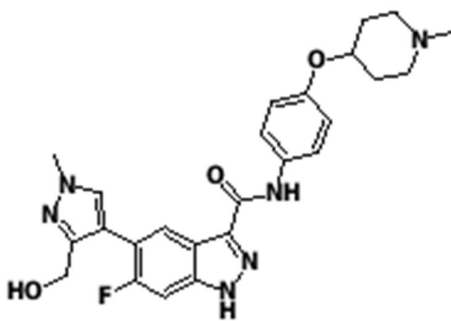
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **151**.

- 5 Sólido de color blanco (113,0 mg, 0,232 mmol, 63,3 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 - 1,72 (2 H, m), 1,92 - 1,98 (2 H, m), 2,14 - 2,22 (2 H, m), 2,19 (3 H, s), 2,58 - 2,68 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 4,32 (1 H, tt, *J*=7,86, 3,81 Hz), 6,68 (1 H, dd, *J*=8,10, 2,33 Hz), 7,22 (1 H, t, *J*=8,23 Hz), 7,51 (1 H, d, *J*=7,96 Hz), 7,56 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,58 (1 H, t, *J*=2,06 Hz), 7,86 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,17 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,29 (1 H, s), 13,82 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₅FN₆O₂ *m/z* 449,2 (*M*+1).

**152**

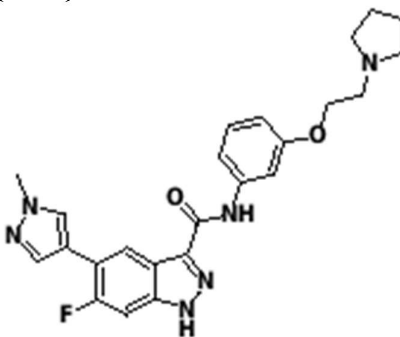
- 15 7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **152**.

- 20 Sólido de color blanco (92,0 mg, 0,205 mmol, 75,4 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 - 1,68 (2 H, m), 1,88 - 1,97 (2 H, m), 2,11 - 2,22 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,57 - 2,67 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,32 (1 H, tt, *J*=8,23, 3,84 Hz), 6,90 - 6,97 (2 H, m), 7,58 (1 H, dd, *J*=12,49, 0,96 Hz), 7,77 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,91 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,24 (1 H, s), 10,27 (1 H, s), 14,22 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₅FN₆O₂ *m/z* 449,2 (*M*+1).

**153**

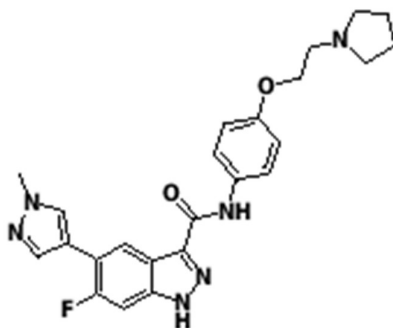
6-Fluoro-5-(3-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **153**.

- 5 Sólido de color blanco (23,0 mg, 0,048 mmol, 38,7 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 - 1,68 (2 H, m), 1,87 - 1,97 (2 H, m), 2,09 - 2,22 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,57 - 2,67 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 4,26 - 4,34 (1 H, m), 4,46 (2 H, d, *J*=5,21 Hz), 4,95 (1 H, t, *J*=5,21 Hz), 6,92 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,51 (1 H, d, *J*=10,43 Hz), 7,75 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,88 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 8,44 (1 H, d, *J*=7,68 Hz), 10,20 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₅H₂₇FN₆O₃ *m/z* 479,2 (*M*+1).

**154**

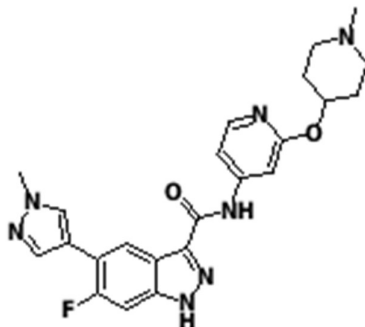
- 15 6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **154**.

- 20 Sólido de color blanquecino (66,0 mg, 0,135 mmol, 58,6 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64 - 1,74 (4 H, m), 2,52 - 2,56 (4 H, m), 2,80 (2 H, t, *J*=5,90 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,06 (2 H, t, *J*=5,90 Hz), 6,68 (1 H, dd, *J*=8,23, 2,20 Hz), 7,23 (1 H, t, *J*=8,23 Hz), 7,48 (1 H, dd, *J*=8,10, 1,23 Hz), 7,56 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,62 (1 H, t, *J*=2,06 Hz), 7,86 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,17 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,29 (1 H, s), 13,81 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₅FN₆O₂ *m/z* 449,2 (*M*+1).

**155**

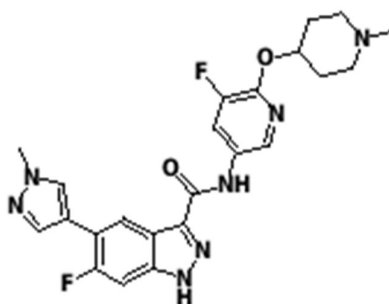
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **155**.

- 5 Sólido de color blanco (36,0 mg, 0,074 mmol, 49,2 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,69 (4 H, dt, *J*=6,72, 3,22 Hz), 2,51 - 2,55 (4 H, m), 2,78 (2 H, t, *J*=5,90 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,05 (2 H, t, *J*=5,90 Hz), 6,89 - 6,96 (2 H, m), 7,54 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,78 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,24 (1 H, s), 13,76 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₅FN₆O₂ *m/z* 449,2 (*M*+1).
- 10

**156**

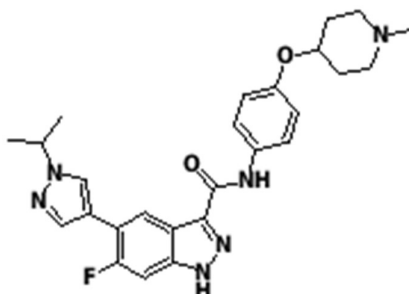
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **156**.

- 15 Sólido de color beige (81,0 mg, 0,166 mmol, 65,5 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 - 1,74 (2 H, m), 1,95 (2 H, dd a, *J*=9,19, 3,70 Hz), 2,11 - 2,22 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,58 - 2,68 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 4,97 (1 H, tt, *J*=8,44, 4,19 Hz), 7,40 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 7,47 (1 H, dd, *J*=5,76, 1,65 Hz), 7,58 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,87 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,04 (1 H, d, *J*=5,76 Hz), 8,18 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,71 (1 H, s), 13,92 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₃H₂₄FN₇O₂ *m/z* 450,2 (*M*+1).
- 20

**157**

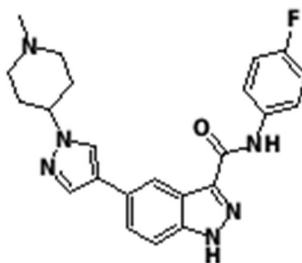
6-Fluoro-N-(5-fluoro-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **157**.

- 5 Sólido de color blanco (120,0 mg, 0,257 mmol, 67,4 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,65 - 1,75 (2 H, m), 1,94 - 2,02 (2 H, m), 2,14 - 2,22 (2 H, s a), 2,18 (3 H, s), 2,59 - 2,68 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 5,00 - 5,09 (1 H, m), 7,57 (1 H, d, $J=10,98$ Hz), 7,85 (1 H, d, $J=1,10$ Hz), 8,17 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 8,23 (1 H, dd, $J=12,35$, 2,20 Hz), 8,38 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 8,47 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 10,66 (1 H, s), 13,89 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 468,2 ($\text{M}+1$).

**158**

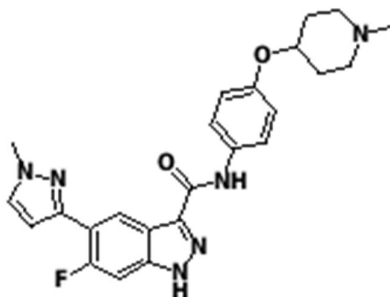
- 15 6-Fluoro-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **158**.

- 20 Sólido de color blanco (86,0 mg, 0,180 mmol, 74,9 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,47 (6 H, d, $J=6,59$ Hz), 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,92 (2 H, dd a, $J=13,31$, 2,88 Hz), 2,11 - 2,22 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,56 - 2,66 (2 H, m), 4,27 - 4,36 (1 H, m), 4,58 (1 H, d, $J=13,22$, 6,78, 6,78, 6,78, 6,78 Hz), 6,93 (2 H, d, $J=8,78$ Hz), 7,54 (1 H, d, $J=11,25$ Hz), 7,77 (2 H, d, $J=8,78$ Hz), 7,85 (1 H, d, $J=1,92$ Hz), 8,21 (1 H, d, $J=1,65$ Hz), 8,40 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,22 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_2$ m/z 477,2 ($\text{M}+1$).

**159**

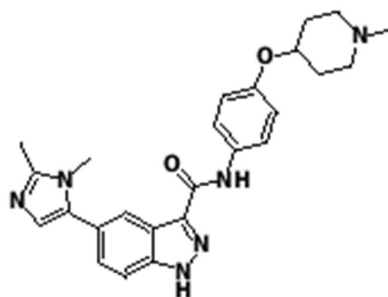
N-(4-Fluorofenil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **159**.

- 5 Sólido de color blanco (85,0 mg, 0,203 mmol, 78,4 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,00 - 2,11 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,83 - 2,91 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,19 (2 H, t, $J=8,92$ Hz), 7,61 - 7,67 (1 H, m), 7,69 - 7,74 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,91 - 7,96 (2 H, m), 8,29 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 10,41 (1 H, s), 13,74 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 419,2 (M+1).
- 10

**160**

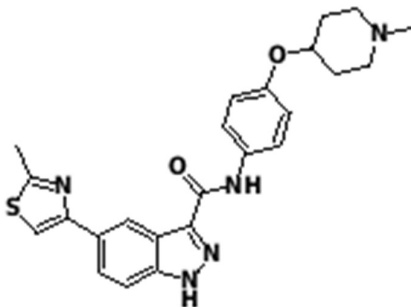
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **160**.

- 15 Sólido de color blanquecino (5,2 mg, 0,012 mmol, 15,8 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,58 - 1,68 (2 H, m), 1,88 - 1,97 (2 H, m), 2,11 - 2,24 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,56 - 2,67 (2 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,32 (1 H, tt, $J=7,99$, 3,81 Hz), 6,61 (1 H, dd, $J=4,53$, 2,06 Hz), 6,94 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,53 (1 H, d, $J=11,25$ Hz), 7,77 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,80 (1 H, d, $J=2,20$ Hz), 8,76 (1 H, d, $J=7,68$ Hz), 10,25 (1 H, s), 13,79 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2$ m/z 449,25 (M+1).
- 20

**161**

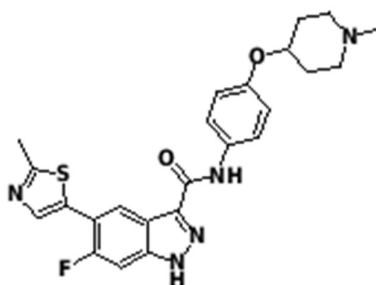
5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **161**.

- 5 Sólido de color blanquecino (30,0 mg, 0,068 mmol, 70,3 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,88 - 1,97 (2 H, m), 2,12 - 2,21 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 3,54 (3 H, s), 4,27 - 4,36 (1 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,93 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,50 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,73 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,76 (2 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,19 (1 H, s), 10,24 (1 H, s), 13,83 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₅H₂₈N₆O₂ *m/z* 445,2 (*M*+1).
- 10

**162**

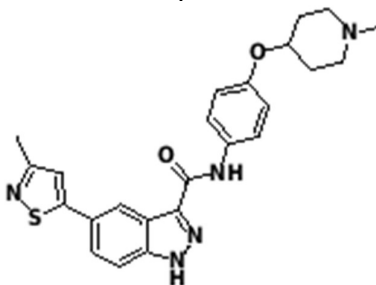
- 15 N-(4-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **162**.

- Sólido de color blanquecino (16,0 mg, 0,036 mmol, 31,7 % de rendimiento). ¹H RMN (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 (2 H, d a, *J*=7,96 Hz), 1,95 (2 H, s a), 2,29 (3 H, s a), 2,35 (2 H, s a), 2,70 - 2,82 (2 H, m), 2,75 (3 H, s), 4,37 (1 H, s a), 6,95 (2 H, d a, *J*=8,78 Hz), 7,69 (1 H, d a, *J*=8,78 Hz), 7,80 (2 H, d a, *J*=8,51 Hz), 7,93 (1 H, s), 8,03 (1 H, d a, *J*=8,78 Hz), 8,82 (1 H, s), 10,23 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS observado para C₂₄H₂₅N₅O₂S *m/z* 448,2 (*M*+1).
- 20

**163**

6-Fluoro-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metiltiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **163**.

- 5 Sólido de color blanquecino (13,7 mg, 0,029 mmol, 87,9 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,74 - 1,88 (2 H, m), 1,97 - 2,10 (2 H, m), 2,58 (3 H, s a), 2,72 (3 H, s), 2,75 - 2,93 (2 H, m), 3,00 - 3,14 (2 H, m), 4,49 (1 H, s a), 6,99 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,67 (1 H, d, $J=11,25$ Hz), 7,79 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,99 (1 H, d, $J=1,37$ Hz), 8,42 (1 H, d, $J=7,41$ Hz), 10,34 (1 H, s), 13,98 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ m/z 466,15 ($\text{M}+1$).

**164**

5-(3-Metilisotiazol-5-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **164**.

- 15 Sólido de color castaño (15,6 mg, 0,035 mmol, 31,4 % de rendimiento). ^1H RMN (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,60 - 1,72 (2 H, m), 1,90 - 1,99 (2 H, m), 2,18 - 2,33 (2 H, m), 2,24 (3 H, s a), 2,47 (3 H, s), 2,62 - 2,76 (2 H, m), 4,35 (1 H, s a), 6,95 (2 H, d, $J=9,06$ Hz), 7,63 (1 H, s), 7,76 - 7,83 (4 H, m), 8,49 (1 H, s), 10,31 (1 H, s), 13,96 (1 H, s a); ESIMS observado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ m/z 448,2 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 3.

- El ensayo de cribado para la actividad de Wnt se describe a continuación. Las líneas celulares indicadoras se pueden generar transduciendo de manera estable líneas de células cancerosas (por ejemplo, cáncer de colon) o células primarias (por ejemplo, células intestinales IEC-6) con una construcción lentiviral

que incluye un promotor sensible a Wnt que impulsa la expresión del gen de luciferasa de luciérnaga.

Se transdujeron células de carcinoma de colon SW480 con un vector lentiviral que expresa luciferasa con un promotor Sp5 humano que consiste en una secuencia de ocho sitios de unión a TCF/LEF. Se seleccionaron células SW480 que expresaban de manera estable el gen indicador Sp5-Luc y un gen de resistencia a higromicina mediante tratamiento con 150 µg/ml de higromicina durante 7 días. Estas células SW480 transducidas de manera estable se expandieron en cultivo celular y se usaron para todas las actividades de cribado adicionales. Cada compuesto se disolvió en DMSO como una solución madre 10 mM y se usó para preparar placas fuente de compuesto. La dilución seriada (1:3, curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos a partir de 10 µM) y la transferencia del compuesto se realizaron utilizando el ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo de fondo sólido de color blanco de 384 pocillos (Greiner Bio-One) con relleno de DMSO apropiado para una concentración final de DMSO del 0,1 %. Para los ensayos del gen indicador Sp5-Luc, las células se colocaron en placas a 4.000 células/pocillo en placas de 384 pocillos con un medio DMEM que contenía suero bovino fetal al 1 % y penicilina-estreptomicina al 1 % y se incubaron durante 36 a 48 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Después de la incubación, se añadieron 15 µl de reactivo de luminiscencia BriteLite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo de las placas de ensayo de 384 pocillos. Las placas se colocaron en un agitador orbital durante 2 min y después se cuantificó la luminiscencia usando el lector de placas Envision (Perkin Elmer). Las lecturas se normalizaron para las células tratadas solo con DMSO, y las actividades normalizadas se utilizaron para los cálculos de CE₅₀ utilizando el logaritmo de respuesta a la dosis (inhibidor) frente a la función de regresión no lineal de pendiente variable de respuesta (cuatro parámetros) disponible en GraphPad Prism 5.0 (o Dotmatics). Para la CE₅₀ de >10 µM, se proporciona el porcentaje de inhibición a 10 µM.

La Tabla 2 muestra la actividad medida para compuestos representativos de Fórmula I como se describe en el presente documento.

Tabla 2.

Compuesto	CE ₅₀ (µM)	Compuesto	CE ₅₀ (µM)	Compuesto	CE ₅₀ (µM)	Compuesto	CE ₅₀ (µM)
1	0,358	37	0,747	73	1,549	128	0,180
2	0,819	38	>10	74	2,167	129	6,115

Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
3	>10	39	3,881	75	0,542	131	>10
4	3,835	40	1,717	76	1,287	132	>10
5	0,655	41	0,828	77	0,411	133	>10
6	0,325	42	0,507	78	0,249	134	>10
7	2,600	43	>10	79	0,266	135	>10
8	0,565	44	0,279	80	8,515	137	4,235
9	1,980	45	1,649	81	0,115	138	0,125
10	3,405	46	1,462	82	1,465	139	0,335
11	>10	47	4,580	83	0,275	140	0,713
12	5,470	48	0,239	84	1,343	141	0,079
13	>10	49	0,256	85	0,566	142	0,130
14	0,903	50	1,191	86	1,838	143	0,090
15	>10	51	0,560	87	0,216	144	>10
16	>10	52	>10	88	0,435	145	0,345
17	>10	53	1,842	89	4,338	146	1,585
18	0,801	54	4,381	90	2,127	147	3,869
19	1,046	55	0,428	91	1,130	148	4,489
20	>10	56	0,376	92	2,309	149	0,217
21	>10	57	1,086	93	1,586	150	0,248
22	2,014	58	1,503	94	0,798	151	0,113
23	0,768	59	0,555	95	0,175	152	1,460
24	1,336	60	3,848	96	0,165	153	>10
25	>10	61	>10	97	0,269	154	0,306
26	1,184	62	2,280	98	0,100	155	0,315
27	0,677	63	9,435	99	0,840	156	0,109
28	0,688	64	0,937	100	1,025	157	1,149
29	>10	65	0,805	101	>10	158	1,161
30	>10	66	0,953	106	0,685	159	0,680
31	0,610	67	0,549	119	3,055	160	3,560
32	1,830	68	0,264	122	0,205	161	0,642
33	0,267	69	0,308	124	0,140	162	>10
34	>10	70	0,512	125	0,355	163	1,530

Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)
35	0,345	71	1,493	126	0,335	164	1,385
36	0,474	72	0,545	127	0,100		

Ejemplo 4.

Se cribaron compuestos representativos usando el procedimiento de ensayo para la actividad cinasa DYRK1A como se describe a continuación.

- 5 Cada compuesto se disolvió en DMSO como una solución madre 10 mM y se usó para preparar placas fuente de compuesto. Una dilución seriada (1:3, curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos de 10 μ M a 0,00016 μ M) y la transferencia del compuesto se realizaron usando el ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de fondo redondo de paredes de color negro de 1536 pocillos (Corning).

- 10 El ensayo de cinasa DYRK1A se realizó usando el kit de ensayo de péptido Z-lyte Ser/Thr 18 de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Life Technologies, una división de Thermo-Fisher). Este es un ensayo no radiactivo que utiliza transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre cumarina y fluoresceína para detectar la actividad cinasa que se representa como una relación de emisión de cumarina/emisión de fluoresceína.

- 15 En resumen, la cinasa DYRK1A recombinante, ATP y el péptido Ser/Thr 18 se prepararon en tampón cinasa 1X hasta concentraciones finales de 0,19 μ g/ml, 30 μ M y 4 μ M, respectivamente. La mezcla se dejó incubar con los compuestos representativos durante una hora a temperatura ambiente. Todas las reacciones se realizaron por duplicado. Las formas no fosforiladas ("control al 0 %") y fosforiladas ("control al 100 %") de Ser/Thr 18 sirvieron como reacciones de control. Además, se realizó una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos de estaurosporina (1 μ M superior) para que sirviera como control de compuesto positivo.

- 20 Después de la incubación, el reactivo de desarrollo A se diluyó en tampón de desarrollo, a continuación se añadió a la reacción y se dejó incubar adicionalmente durante una hora a temperatura ambiente. La placa se leyó a Ex 400 Em 455 para detectar la señal de cumarina y Ex 400 Em 520 para medir la señal (lector de placas EnVision Multilabel, PerkinElmer).

La relación de emisión (Em) se calculó como una relación de la señal de

emisión de cumarina (C) (a 445 nm)/señal de emisión de fluoresceína (F) (a 520 nm). A continuación, se calculó el porcentaje de fosforilación usando la siguiente fórmula: $[1 - ((\text{relación Em X F100 \%}) - \text{C100 \%}) / ((\text{C0 \%} - \text{C100 \%}) + (\text{relación Em X (F100 \% - F0 \%)}))]$. Se generaron curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de concentración inhibitoria (CI_{50}) usando un ajuste de curva de regresión no lineal en el software Dotmatics' Studies (Bishops Stortford, Reino Unido).

La Tabla 3 muestra la actividad medida para compuestos representativos de Fórmula I como se describe en el presente documento.

Tabla 3.

Compuesto	CE_{50} (μM)	Compuesto	CE_{50} (μM)	Compuesto	CE_{50} (μM)	Compuesto	CE_{50} (μM)
1	0,030	37	0,005	73	0,003	128	0,005
2	0,025	38	>10	74	0,305	129	0,030
3	0,134	39	0,022	75	0,003	131	0,220
4	0,026	40	0,045	76	0,107	132	0,453
5	0,025	41	0,250	77	0,004	133	0,930
6	0,207	42	0,028	78	0,001	134	0,482
7	0,055	43	0,067	79	0,002	135	0,439
8	0,031	44	0,007	80	0,019	137	8,291
9	0,018	45	0,006	81	0,001	138	0,006
10	0,016	46	4,450	82	0,007	139	0,004
11	0,198	47	0,190	83	0,002	140	0,002
12	0,171	48	0,023	84	0,002	141	0,001
13	0,046	49	0,015	85	0,002	142	0,008
14	0,018	50	0,034	86	0,098	143	0,005
15	0,036	51	0,016	87	0,008	144	0,008
16	0,378	52	0,011	88	0,016	145	0,037
17	>10	53	0,027	89	0,304	146	0,010
18	0,121	54	0,244	90	0,329	147	0,026
19	0,117	55	0,037	91	0,050	148	0,049
20	0,013	56	0,027	92	0,039	149	0,001
21	1,820	57	1,050	93	0,006	150	0,004
22	0,025	58	0,053	94	0,004	151	0,005
23	0,001	59	0,028	95	0,001	152	0,038

Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)
24	0,002	60	1,500	96	0,001	153	1,213
25	0,618	61	9,940	97	0,002	154	0,005
26	0,005	62	3,920	98	0,002	155	0,001
27	0,004	63	0,767	99	0,813	156	0,002
28	0,002	64	0,016	100	0,046	157	0,001
29	>10	65	0,004	101	0,408	158	0,023
30	0,012	66	0,002	106	0,040	159	0,023
31	0,026	67	0,009	119	0,021	160	0,061
32	0,005	68	0,001	122	0,002	161	0,005
33	0,024	69	0,002	124	0,001	162	0,141
34	0,016	70	0,005	125	0,008	163	0,004
35	0,261	71	0,025	126	0,009	164	0,003
36	0,007	72	0,006	127	0,004		

Ejemplo 5.

Se cribaron compuestos representativos usando el procedimiento de ensayo para la actividad cinasa GSK3 β como se describe a continuación.

- 5 Cada compuesto se disuelve en DMSO como una solución madre 10 mM y se usa para preparar placas fuente de compuesto. Una dilución seriada (1:3, curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos de 10 μ M a 0,0003 μ M) y la transferencia del compuesto se realizaron usando el ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de fondo redondo de paredes de color negro de 1536 pocillos (Corning).

- 10 El ensayo de cinasa GSK3 β se realiza usando el kit de ensayo de péptido Z-lyte Ser/Thr 09 de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Life Technologies, una división de Thermo-Fisher). Este es un ensayo no radiactivo que utiliza transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET)
- 15 entre cumarina y fluoresceína para detectar la actividad cinasa que se representa como una relación de emisión de cumarina/emisión de fluoresceína.

- 20 En resumen, la cinasa GSK3 β recombinante, ATP y el péptido Ser/Thr 09 se prepararan en tampón cinasa 1X hasta concentraciones finales de 0,04 μ g/ml, 46 μ M y 4 μ M, respectivamente. La mezcla se deja incubar con los compuestos representativos durante una hora a temperatura ambiente. Todas las reacciones

se realizaron por duplicado. Las formas no fosforiladas ("control al 0 %") y fosforiladas ("control al 100 %") de Ser/Thr 18 sirven como reacciones de control.

Después de la incubación, se añade tampón de desarrollo diluido a la reacción y se deja incubar adicionalmente durante una hora a temperatura ambiente. La placa se lee a Ex 400 Em 455 para detectar la señal de cumarina y Ex 400 Em 520 para medir la señal (lector de placas EnVision Multilabel, PerkinElmer).

La relación de emisión (Em) se calcula como una relación de la señal de emisión de cumarina (C) (a 445 nm)/señal de emisión de fluoresceína (F) (a 520 nm). A continuación, se calcula el porcentaje de fosforilación usando la siguiente fórmula: $[1 - ((\text{relación Em X F100 \%}) - \text{C100 \%}) / ((\text{C0 \%} - \text{C100 \%}) + (\text{relación Em X (F100 \% - F0 \%)}))]$.

Se generan curvas de respuesta a la dosis y se calculan los valores de concentración inhibitoria (CI₅₀) usando un ajuste de curva de regresión no lineal en el software Dotmatics' Studies (Bishops Stortford, Reino Unido).

La Tabla 4 muestra la actividad de compuestos representativos de Fórmula I como se proporciona en el presente documento.

Tabla 4.

Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
1	0,028	37	0,014	73	0,068	128	0,633
2	0,011	38	>10	74	0,878	129	0,087
3	0,106	39	0,033	75	0,039	131	0,027
4	0,024	40	0,687	76	0,302	132	0,106
5	0,008	41	0,076	77	0,026	133	1,354
6	0,015	42	0,029	78	0,018	134	0,046
7	0,255	43	1,056	79	0,060	135	0,043
8	0,022	44	0,007	80	0,783	137	1,338
9	0,006	45	0,031	81	0,035	138	0,193
10	0,009	46	0,704	82	0,041	139	0,020
11	0,020	47	0,674	83	0,074	140	0,005
12	0,038	48	0,260	84	0,021	141	0,004
13	0,024	49	0,187	85	0,035	142	0,208
14	0,023	50	0,476	86	0,354	143	0,052
15	0,058	51	0,558	87	0,182	144	6,443

Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
16	0,041	52	0,011	88	0,774	145	0,041
17	>10	53	0,001	89	0,656	146	0,008
18	0,060	54	2,080	90	0,403	147	0,015
19	0,064	55	1,230	91	0,332	148	0,057
20	0,021	56	0,330	92	0,699	149	0,049
21	0,903	57	5,380	93	0,430	150	0,052
22	0,061	58	3,020	94	0,272	151	0,080
23	0,005	59	1,290	95	0,046	152	0,065
24	0,022	60	>10	96	0,030	153	>10
25	0,788	61	9,370	97	0,098	154	0,020
26	0,034	62	>10	98	0,208	155	0,038
27	0,012	63	2,320	99	0,068	156	0,053
28	0,011	64	0,021	100	0,043	157	0,020
29	>10	65	0,044	101	0,086	158	0,349
30	0,061	66	0,065	106	0,014	159	0,548
31	0,055	67	0,035	119	0,041	160	3,256
32	0,031	68	0,006	122	0,038	161	0,120
33	0,036	69	0,020	124	0,023	162	5,056
34	0,050	70	0,025	125	0,278	163	0,094
35	0,157	71	0,169	126	0,237	164	0,088
36	0,023	72	0,040	127	0,245		

Ejemplo 6.

Se cribaron compuestos representativos usando el procedimiento de ensayo para evaluar el efecto sobre la viabilidad celular como se describe a continuación.

Se transdujeron células de carcinoma de colon SW480 con un vector lentiviral que expresa luciferasa con un promotor Sp5 humano que consiste en una secuencia de ocho sitios de unión a TCF/LEF. Se seleccionaron células SW480 que expresaban de manera estable el gen indicador Sp5-Luc y un gen de resistencia a higromicina mediante tratamiento con 150 μg/ml de higromicina durante 7 días. Estas células SW480 transducidas de manera estable se expandieron en cultivo celular y se usaron para todas las actividades de cribado

adicionales. Cada compuesto se disolvió en DMSO como una solución madre 10 mM y se usó para preparar placas fuente de compuesto. La dilución seriada (1:3, curvas de respuesta a la dosis de 8 puntos de 10 μ M a 0,0045 μ M) y la transferencia del compuesto se realizaron utilizando el ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo de fondo sólido de color blanco de 384 pocillos (Greiner Bio-One) con relleno de DMSO apropiado para una concentración final de DMSO del 0,1 %.

Para los ensayos de viabilidad celular, las células se colocaron en placas a 2.000 células/pocillo en placas de 384 pocillos con un medio DMEM que contenía suero bovino fetal al 1 % y penicilina-estreptomicina al 1 % y se incubaron durante cuatro días a 37 °C y CO₂ al 5 %. Ocho réplicas de células tratadas con DMSO sirvieron como controles y se realizaron por duplicado células tratadas con el compuesto.

Después de la incubación, se añadieron 10 μ l de CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo que se dejaron incubar durante aproximadamente 12 minutos. Este reactivo "da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en cultivo, de acuerdo con informes anteriores. En ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente "tipo resplandor", producida por la reacción de luciferasa (Promega.com)".

Después de la incubación, las placas se leyeron a Ex 560 nm Em 590 nm (Cytation 3, BioTek). Se generaron curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de concentración de CE₅₀ usando un ajuste de curva de regresión no lineal en el software GraphPad Prism (San Diego, CA) o Dotmatics' Studies (Bishops Stortford, Reino Unido). Para la CE₅₀ de >10 μ M, se proporciona el porcentaje de inhibición a 10 μ M.

La Tabla 5 muestra la actividad de compuestos representativos de Fórmula I como se proporciona en el presente documento.

Tabla 5.

Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)
1	2,575	37	0,849	73	6,968	128	0,493
2	5,984	38	>10	74	>10	129	3,015
3	8,951	39	1,310	75	1,100	131	3,037

Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
4	2,550	40	1,083	76	6,200	132	>10
5	2,525	41	3,001	77	2,831	133	>10
6	0,737	42	>10	78	0,454	134	>10
7	5,600	43	>10	79	0,140	135	>10
8	0,511	44	1,519	80	5,000	137	5,222
9	1,328	45	4,768	81	0,139	138	0,105
10	1,075	46	4,500	82	1,250	139	0,473
11	1,939	47	>10	83	0,220	140	2,600
12	2,257	48	0,354	84	0,300	141	0,064
13	>10	49	0,208	85	0,203	142	0,116
14	>10	50	0,648	86	>10	143	0,060
15	2,598	51	0,305	87	0,554	144	1,300
16	7,892	52	>10	88	0,338	145	0,372
17	>10	53	>10	89	4,600	146	>10
18	7,463	54	>10	90	7,394	147	6,703
19	3,073	55	1,343	91	2,100	148	8,021
20	>10	56	0,201	92	>10	149	0,331
21	>10	57	0,570	93	0,823	150	0,214
22	>10	58	0,328	94	0,732	151	0,258
23	0,409	59	0,327	95	0,286	152	0,783
24	0,829	60	3,727	96	0,118	153	>10
25	6,019	61	>10	97	0,354	154	0,414
26	0,849	62	>10	98	0,116	155	0,414
27	6,452	63	0,768	99	5,184	156	0,064
28	0,442	64	1,700	100	8,017	157	1,300
29	9,242	65	1,100	101	>10	158	0,784
30	>10	66	0,759	106	>10	159	0,810
31	>10	67	1,000	119	1,874	160	2,600
32	1,323	68	0,360	122	0,380	161	0,833
33	>10	69	0,191	124	0,170	162	4,600
34	1,842	70	0,518	125	0,664	163	0,331
35	8,280	71	1,100	126	1,534	164	0,268

Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)
36	0,691	72	0,228	127	0,093		

Ejemplo 7.

Se cribaron compuestos representativos usando fibroblastos humanos primarios (derivados de pacientes con FPI) tratados con TGF- β 1 para determinar su capacidad para inhibir el proceso fibrótico.

Cultivo de células de fibroblastos humanos: Se obtuvieron fibroblastos humanos primarios derivados de pacientes con FPI (células LL29) [¹Xiaoqiu Liu, et. al., "Fibrotic Lung Fibroblasts Show Blunted Inhibition by cAMP Due to Deficient cAMP Response Element-Binding Protein Phosphorylation", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005), 315(2), 678-687; ²Watts, K. L., et.al., "RhoA signaling modulates cyclin D1 expression in human lung fibroblasts; implications for idiopathic pulmonary fibrosis", *Respiratory Research* (2006), 7(1), 88] de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y se expandieron en medio F12 complementado con suero fetal bovino al 15 % y penicilina al 1 %/estreptomicina.

Cribado de compuestos: Cada compuesto se disolvió en DMSO como una solución madre 10 mM y se usó para preparar placas fuente de compuesto. La dilución seriada (1:2, curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos de 10 μ M a 0,94 nM) y la transferencia del compuesto se realizaron utilizando el ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo de fondo transparente de 384 pocillos (Greiner Bio-One) con relleno de DMSO apropiado para una concentración final de DMSO del 0,1 %. Las células LL29 se colocaron en placas a 1.500 células/pocillo en 70 μ l/pocillo de medio F12 complementado con suero fetal bovino al 1 %. Se añadieron TGF- β 1 (Peprotech; 20 ng/ml) a las placas para inducir fibrosis (ref. 1 y 2 anteriores). Los pocillos tratados con TGF- β 1 y que contenían DMSO se utilizaron como control positivo, y las células con solo DMSO fueron controles negativos. Las células se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 4 días. Después de la incubación durante 4 días, se añadió tinción de ácido nucleico verde SYTOX (Life Technologies [Thermo Fisher Scientific]) a los pocillos a una concentración final de 1 μ M y se incubó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, las células se fijaron usando formaldehído al 4 % (Electron Microscopy Sciences), se lavaron 3 veces con PBS seguido de bloqueo

y permeabilización usando albúmina de suero bovino al 3 % (BSA; Sigma) y Triton X-100 al 0,3 % (Sigma) en PBS. A continuación, las células se tiñeron con anticuerpo específico contra α -actina de músculo liso (α SMA; Abcam) (ref. 1 y 2 anteriores) en albúmina de suero bovino al 3 % (BSA; Sigma) y Triton X-100 al 0,3 % (Sigma) en PBS, y se incubaron durante una noche a 4 °C. A continuación, las células se lavaron 3 veces con PBS, seguido de incubación con anticuerpo secundario conjugado con Alexa Flor-647 (Life Technologies [Thermo Fisher Scientific]) y DAPI en albúmina de suero bovino al 3 % (BSA; Sigma) y Triton X-100 al 0,3 % (Sigma) en PBS a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, las células se lavaron 3 veces con PBS y las placas se sellaron para obtener imágenes. Se obtuvieron imágenes de tinción de α SMA mediante excitación a 630 nm y emisión a 665 nm y se cuantificaron usando el programa de análisis compartimental en el CellInsight CX5 (Thermo Scientific). Las células muertas o apoptóticas se excluyeron del análisis basándose en la tinción con verde SYTOX positiva. Se contó el % de células totales positivas para α SMA en cada pocillo y se normalizó con respecto al promedio de 11 pocillos tratados con TGF- β 1 en la misma placa usando el software Dotmatics' Studies. Se usaron los promedios normalizados (cambio múltiplo sobre no tratados) de 3 pocillos replicados para cada concentración de compuesto para crear curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de CE₅₀ usando un ajuste de curva de regresión no lineal en el software Dotmatics' Studies. Para la CE₅₀ de >10 μ M, se proporciona el porcentaje de inhibición a 10 μ M.

La Tabla 6 muestra la actividad de compuestos representativos de Fórmula I como se proporciona en el presente documento.

Tabla 6.

Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)
1	0,160	37	0,118	73	0,799	128	0,439
2	0,075	38	>10	74	0,035	129	1,842
3	2,581	39	0,272	75	0,159	131	4,491
4	0,171	40	0,068	76	0,174	132	>10 (48,8 %)
5	0,151	41	0,342	77	0,291	133	>10 (35,8 %)
6	0,148	42	1,363	78	0,545	134	1,074

Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
7	>10	43	2,171	79	0,061	135	>10
8	0,146	44	0,199	80	1,302	137	2,086
9	0,324	45	0,355	81	0,341	138	0,435
10	0,331	46	0,543	82	0,288	139	1,239
11	>10	47	5,211	83	0,250	140	0,301
12	0,621	48	0,449	84	1,687	141	0,103
13	1,391	49	1,006	85	0,904	142	0,115
14	0,114	50	1,113	86	1,192	143	0,207
15	3,316	51	0,816	87	0,672	144	2,186
16	1,013	52	0,540	88	0,624	145	0,100
17	1,195	53	>10	89	1,196	146	>10
18	0,950	54	2,917	90	>10	147	0,723
19	1,178	55	0,236	91	1,487	148	4,625
20	3,407	56	1,533	92	0,313	149	>10
21	0,294	57	0,597	93	1,204	150	0,317
22	2,199	58	5,139	94	1,385	151	>10
23	0,149	59	2,543	95	0,195	152	1,120
24	0,125	60	1,283	96	0,367	153	>10
25	1,892	61	0,009	97	0,291	154	1,127
26	>10	62	3,105	98	0,119	155	0,167
27	0,346	63	2,028	99	0,855	156	1,378
28	0,409	64	1,527	100	2,357	157	2,578
29	>10	65	0,620	101	>10	158	1,146
30	>10	66	0,650	106	0,795	159	1,366
31	2,456	67	0,150	119	0,315	160	3,240
32	0,372	68	0,074	122	2,635	161	3,716
33	0,043	69	0,328	124	0,101	162	2,636
34	0,439	70	0,126	125	0,599	163	1,005
35	0,288	71	0,322	126	2,448	164	0,305
36	0,147	72	0,242	127	0,048		

Ejemplo 8.

Se cribaron compuestos representativos usando el siguiente procedimiento de ensayo para determinar su capacidad para inhibir IL-6 y, por tanto, demostrar sus propiedades antiinflamatorias.

- Células mononucleares de sangre periférica humana:* Se transportaron
- 5 PB MNC normales frescas (Catálogo N.º PB001, AllCells, Alameda, CA) durante una noche a 4 °C y se resuspendieron en medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, con complemento GlutaMAX (Catálogo N.º 61870127, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) complementado con medio de ensayo de penicilina al 1 %-estreptomicina (Catálogo N.º 15140163, ThermoFisher
- 10 Scientific, Waltham, MA) y suero fetal bovino (FBS) al 1 % (FBS) (Catálogo N.º 16140089, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA).

- Cribado de compuestos:* Se resuspendieron células mononucleares de sangre periférica humana normales frescas (huPBMC) en medio de ensayo FBS al 1 %-RPMI con penicilina al 1 %-estreptomicina al 1 % hasta una concentración
- 15 celular de 1×10^6 células/ml. Cada compuesto se disolvió en DMSO (Catálogo N.º D8418-100ml, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) como una solución madre 10 mM y se usó para preparar placas fuente de compuesto. La dilución seriada (1:3, curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos a partir de 10 μ M) y la transferencia del compuesto se realizaron utilizando el ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA)
- 20 en placas de ensayo Proxiplate-Plus de color blanco de 384 pocillos (Catálogo N.º 6008289, PerkinElmer, Shelton, CT) con relleno de DMSO apropiado para una concentración final de DMSO del 0,25 %. Las huPBMC se sembraron en placas a 5000 células/pocillo en las placas de ensayo Proxiplate-Plus de 384 pocillos y se incubaron a 37 °C-CO₂ al 5 % durante 2 horas. Se añadieron 50
- 25 ng/ml de lipopolisacáridos de Escherichia coli 0111:B4 (Catálogo N.º L5293-2ML, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) después de 2 horas y las células se incubaron durante 22 horas más a 37 °C-CO₂ al 5 %. Después de 22 horas de incubación, se añadió a cada pocillo una mezcla de anti-IL6 XL665 y anti-IL-6 criptato diluida en tampón de reconstitución (Catálogo N.º 62IL6PEC, Cisbio Inc.,
- 30 Bedford, MA). Después de la incubación durante 3 horas a temperatura ambiente, se midió la fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) usando el Envision (Perkin Elmer, Shelton, CT) a 665 nm y 620 nm. La relación de fluorescencia de 665 nm a 620 nm se utilizó como lectura para la cuantificación de IL-6. Todas las muestras se procesaron por duplicado. Las
- 35 lecturas se normalizaron para las células tratadas con DMSO y se utilizaron

- actividades normalizadas para los cálculos de CE_{50} . La CE_{50} se determinó utilizando software generado por Dotmatics Limited (Windhill Bishops Stortford Herts, Reino Unido) utilizando el procedimiento de ajuste de 4 parámetros de Levenberg-Marquardt con gradientes finitos diferentes. Para la CE_{50} de $>10 \mu M$, se proporciona el porcentaje de inhibición a $10 \mu M$.

La Tabla 7 muestra la actividad de compuestos representativos de Fórmula I como se proporciona en el presente documento.

Tabla 7.

Compuesto	CE_{50} (μM)	Compuesto	CE_{50} (μM)	Compuesto	CE_{50} (μM)	Compuesto	CE_{50} (μM)
1	1,166	37	0,546	80	3,444	133	>10 (20,2 %)
2	3,009	38	>10 (8,8 %)	81	1,064	134	>10 (8,1 %)
3	9,069	39	1,261	82	3,934	135	>10 (50,6 %)
4	2,893	40	1,929	83	1,239	137	>10
5	2,935	41	2,861	84	>10 (2,1 %)	138	2,733
6	>10 (37,8 %)	42	>10 (10,4 %)	85	2,992	139	3,108
7	2,009	43	9,150	86	>10 (14,8 %)	140	1,249
8	3,357	44	1,027	87	3,848	141	0,382
9	1,091	45	1,266	88	8,781	142	1,096
10	0,903	46	>10 (48,3 %)	89	6,587	143	1,414
11	3,321			90	>10 (37,0 %)	144	>10 (49,0 %)
12	1,161	48	5,415	91	>10 (53,6 %)	145	1,144
13	>10	49	3,729	92	>10 (0 %)	146	>10 (4,7 %)
14	3,542	50	6,046	93	>10 (5,5 %)	147	1,066
15	3,549	51	2,557	94	>10 (5,0 %)	148	>10 (24,2 %)
16	>10 (37,5 %)	54	>10 (9,7 %)	95	1,000	149	>10 (44,7 %)
18	3,824	55	3,854	96	1,211	150	3,574

Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)	Compuesto	CE ₅₀ (μ M)
19	3,682	56	2,148	97	2,275	151	7,366
20	>10 (36,4 %)	59	2,588	98	1,125	152	6,847
21	>10 (15,5 %)	60	8,977	99	3,277	153	>10 (3,7 %)
22	>10 (10,2 %)	63	>10 (6,2 %)	100	>10 (5,5 %)	154	1,864
23	0,345	65	3,176	101	>10 (14,1 %)	155	2,051
24	0,419	66	1,279	106	6,854	156	4,291
26	1,041	68	>10	119	1,931	157	1,313
27	3,821	69	1,324	122	0,948	158	5,990
28	0,401	70	1,375	124	0,989	159	2,822
30	>10	71	4,800	125	3,518	160	>10 (27,9 %)
31	4,258	72	1,201	126	5,776	161	3,398
32	1,269	73	1,160	127	0,786	162	7,686
33	3,149	74	>10 (22,1 %)	128	3,278	163	8,832
34	3,106	75	1,156	129	6,766	164	1,332
35	>10 (9,2 %)	78	1,137	131	>10 (15,1 %)		
36	0,348	79	1,755	132	>10 (12,7 %)		

Ejemplo 9.

Se cribaron compuestos representativos usando células madre mesenquimales humanas primarias (hMSC) para determinar su capacidad para inducir la diferenciación de tenocitos (proceso mediante el cual se desarrolla el tendón).

Cultivo de células madre mesenquimales humanas: Se adquirieron células madre mesenquimales humanas primarias (hMSC) de Lonza (Walkersville, MD) y se expandieron en medio de crecimiento de células madre mesenquimales (Lonza). Se usaron las células entre los pases 3 y 6 para los experimentos.

Cribado de compuestos: Cada compuesto se disolvió en DMSO como una solución madre 10 mM y se usó para preparar placas fuente de compuesto. Para

el ensayo de diferenciación de tenocitos, se realizaron una dilución seriada (1:2, curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos de 10 μ M a 19,5 nM) y la transferencia del compuesto usando el ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo de fondo transparente de color negro de 384 pocillos (Greiner Bio-One) con relleno de DMSO apropiado para una concentración final de DMSO del 0,17 %. Las hMSC se colocaron en placas a 3.000 células/pocillo en 70 μ l/pocillo de medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Life Technologies, Carlsbad, CA) con suero fetal bovino al 1 % (FBS, Life Technologies). El factor morfogénico óseo (BMP) y el factor de crecimiento fetal (FGF) (10 ng/ml cada uno, Peprotech, Inc., Rocky Hill, NJ) se utilizaron como controles positivos para la diferenciación, mientras que los pocillos de control negativo se trataron con 120 nl de DMSO para su normalización y el cálculo de valores de CE_{50} . Las células se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 4 días. Las células se fijaron con formaldehído al 4 % (Electron Microscopy Sciences) y se tiñeron con anticuerpos anti-Escleraxis (Abgent, San Diego, CA) [Webb S., *et.al.*, Retinoic acid receptor signaling preserves tendon stem cell characteristics and prevents spontaneous differentiation *in vitro*, *Stem Cell Research & Therapy* 2016, 7:45] durante una noche a 4 °C. Las células se lavaron con una solución salina tamponada con fosfato (PBS, Life Technologies) y se incubaron con anticuerpos secundarios anti-conejo Alexa-flor 647 (Life Technologies) y DAPI (Life Technologies) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las células se lavaron usando PBS y se obtuvieron imágenes usando el CellInsight CX5 (Life Technologies, filtro 594/633 nm). El número de células positivas para SCXA en cada pocillo se cuantificó usando CellInsight CX5. Los datos se normalizaron con respecto al promedio de 12 pocillos tratados con DMSO en la misma placa usando el módulo de Dotmatics Studies. Se calcularon los promedios normalizados (cambio múltiplo sobre DMSO) de 3 pocillos replicados para cada concentración de compuesto. Debido a las limitaciones de solubilidad de algunos de los compuestos, los valores para dosis más altas se corrigieron manualmente y el ajuste de la curva y las determinaciones de CE_{50} se realizaron utilizando Dotmatics Studies.

La Tabla 8 muestra la actividad de compuestos representativos de Fórmula I como se proporciona en el presente documento.

Tabla 8.

Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
16	1,379	125	>100 (12,3 %)	140	>100 (12,6 %)	153	>100 (20,7 %)
30	1,472	126	2,587	141	0,930	154	>100 (21,0 %)
34	1,323	127	2,494	142	>100 (38,2 %)	156	2,641
35	2,066	128	5,719	143	>100 (23,0 %)	157	>100 (35,3 %)
82	>100 (2,9 %)	129	>100 (13,0 %)	144	>100 (27,4 %)	158	>100 (17,4 %)
88	2,547	131	2,772	145	0,863	159	>100 (15,5 %)
99	2,827	132	>100 (26,5 %)	146	>100 (35,9 %)	160	>100 (18,6 %)
100	1,879	133	>100 (15,8 %)	147	2,638	161	>100 (31,8 %)
101	>100 (33,0 %)	134	>100 (38,8 %)	148	3,094	162	>100 (12,7 %)
106	1,296	135	>100 (16,1 %)	149	>100 (36,0 %)	163	>100 (40,7 %)
119	13,986	137	2,481	150	>100 (17,4 %)	164	>100 (33,1 %)
122	>100 (37,4 %)	138	4,925	151	>100 (3,5 %)		
124	0,315	139	>100 (21,2 %)	152	>100 (34,7 %)		