

DERIVADOS DE 2H-INDAZOL Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de conformidad con §119(e),
5 del artículo 35 del U.S.C. de la Solicitud provisional de patente estadounidense N.º 62/867,521, presentada el 27 de junio de 2019, la totalidad de la cual se incorpora al presente por referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención hace referencia a derivados de 2H-indazol y sales farmacéuticamente aceptables de estos, composiciones de estos compuestos, ya sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, procesos para su preparación, su uso en el tratamiento de enfermedades, su uso, ya sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y, opcionalmente, en combinación con un portador
15 farmacéuticamente aceptable, para la producción de preparaciones farmacéuticas, el uso de las preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades, y un método de tratamiento de dichas enfermedades, que comprende la administración de los derivados de 2H-indazol a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 La búsqueda de agentes terapéuticos nuevos se ha visto apoyada en gran medida en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con las enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de extensos estudios es la familia de las proteínas cinasas.

25 Las cinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y cumplen funciones claves en todos los aspectos de la fisiología celular eucariota. En especial, las proteínas cinasas y las lípido cinasas participan en los eventos de señalización que controlan la activación, el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos tales como
30 factores de crecimiento, citocinas o quimiocinas. En general, las proteínas cinasas se clasifican en dos grupos, las que preferentemente fosforilan residuos de tirosina y las que preferentemente fosforilan residuos de serina y/o treonina.

Las cinasas son objetivos terapéuticos importantes para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), por ejemplo, las

quinasas implicadas en la instrumentación de respuestas inmunitarias adaptativas e innatas. Los objetivos de cinasa de interés particular son miembros de la familia IRAK.

Las cinasas asociadas al receptor de interleucina 1 (IRAK) tienen una participación esencial en la regulación de redes de señalización intracelular que controlan la inflamación (Ringwood y Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). Las IRAK se expresan en muchos tipos de células y pueden mediar señales de varios receptores celulares que incluyen receptores tipo Toll (TLR). Se cree que IRAK4 es la proteína cinasa inicial activada posteriormente con respecto al receptor de la interleucina 1 (IL-1) y todos los receptores tipo toll (TLR), excepto TLR3 e inicia la señalización en el sistema inmunitario innato a través de la activación rápida de IRAK1 y la activación más lenta de IRAK2. Se identificó IRAK1 en primer lugar a través de la purificación bioquímica de la actividad de la cinasa dependiente de IL-1 que se inmunoprecipita junto con el receptor de IL-1 tipo 1 (Cao et ál., 1996. Science 271(5252): 1128-31). Se identificó IRAK2 mediante la búsqueda en la base de datos de la etiqueta de secuencia expresada en humanos (EST) para determinar las secuencias homólogas a IRAK1 (Muzio et ál., 1997. Science 278(5343): 1612-5). Se identificó IRAK3 (también denominada IRAKM) con una secuencia EST murina que codifica un polipéptido con una homología significativa con respecto a IRAK1 para analizar una biblioteca de ADNc de leucocitos en sangre periférica (PBL) activados por fitohemaglutinina humana (Wesche et ál., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). Se identificó IRAK4 mediante la búsqueda en la base de datos de secuencias similares a IRAK y PCR de una biblioteca de ADNc universal (Li et ál., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572). Muchas enfermedades están asociadas a las respuestas celulares anómalas que desencadenan los eventos mediados por cinasa.

Muchas enfermedades y/o trastornos están asociadas a las respuestas celulares anómalas que desencadenan los eventos mediados por cinasa. Estas enfermedades y/o trastornos incluyen, de modo no taxativo, cánceres, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y/o trastornos y/o afecciones asociadas a la inflamación y el dolor, enfermedades proliferativas, trastornos hematopoyéticos, neoplasias malignas hematológicas, trastornos óseos, enfermedades y/o trastornos de fibrosis, trastornos metabólicos, enfermedades y/o trastornos musculares, enfermedades respiratorias, trastornos pulmonares, enfermedades de desarrollo genético, enfermedades y/o trastornos neurológicos y neurodegenerativos, neuropatías de desmielinización inflamatoria crónica, enfermedades cardiovasculares, vasculares o cardíacas, epilepsia, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedades oftálmicas, enfermedades oculares, asma, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson,

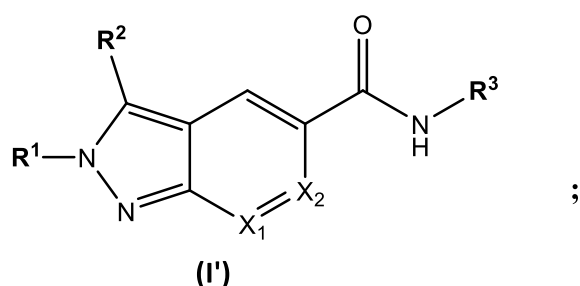
traumatismo cerebroencefálico, encefalopatía crónica por traumatismo y enfermedades relacionadas con hormonas.

En vista de lo anterior, se considera que los inhibidores de IRAK4 son valiosos en el tratamiento y/o la prevención en el caso de múltiples indicaciones terapéuticas en un amplio

5 espectro de necesidades no satisfechas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención hace referencia a un compuesto de la fórmula (I'):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo-C₁₋₂ cicloalquilo-C₃₋₆, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, alquilo-C₁₋₂ heterociclo-C₄₋₇, donde el heterociclo C₄₋₇ puede estar completa o parcialmente saturado y
 15 contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, alquilo -C₁₋₄ -O-alquilo C₁₋₂, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros y completamente saturado, un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un sistema anular heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1
 20 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno y un sistema anular heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se pueden seleccionar independientemente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido
 25 con hidroxilo, alquilo C₁₋₄, heterociclo C₄₋₇ con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, alquilo C₁₋₄ -O-alquilo C₁₋₂, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄;
 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en

- i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 (p. ej., 1 a 2) heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, con dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- 5 ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴,
- iii. un heterociclo de 5 a 6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, con dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- 10 iv. un cicloalquilo C₃₋₆ parcial o completamente saturado, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- v. un sistema anular heterobicíclico fusionado de 7 a 10 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, con dicho sistema anular opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y
- 15 vi. un sistema anular bicíclico fusionado de 7 a 10 miembros opcionalmente con 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, con dicho sistema anular opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de N, CH y CR⁵, en donde solamente uno de X₁ o X₂ puede ser N;

20 R⁵ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₄, nitrilo y -OR⁶, en donde el alquiloC₁₋₄ se encuentra opcionalmente sustituido con alcoxiC₁₋₄,

R⁶ es hidrógeno, alquiloC₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclo parcial o completamente saturado de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un anillo carbocíclico espiro de 5 a 10 miembros y un sistema anular heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el alquilo C₁₋₅ representado por R⁶ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6a} independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄ sustituido con halo, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo, un heterociclo parcial o completamente saturado de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros y completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno; con el cicloalquilo C₃₋₆ representado por R⁶ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6b} independientemente seleccionados de halo, alquiloC₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, y alcoxiC₁₋₄; el heterociclo parcial o completamente saturado de 4 a 7 miembros, el anillo carbocíclico espiro de 5 a 10 miembros y el sistema anular

heterobíclico espiro de 5 a 10 miembros representado por R^6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6c} independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y oxo, y con dicho cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heterociclo parcial o completamente saturado de 4 a 7 miembros representado por R^{6a} opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^7 ;

5 cada R^7 se selecciona independientemente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4} ;

en cada aparición, R^4 se selecciona independientemente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, C_{1-4} alcoxi-alquilo C_{1-4} , $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6} , alquilo- C_{1-4} cicloalquilo- C_{3-6} , $C(O)NR^{10}R^{11}$, un heterociclo C_{4-7} y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, con dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituidos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo y halógeno, o dos R^4 grupos en el mismo átomo
10 pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} o dos grupos R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6} , heterociclo C_{4-6} o un sistema anular puenteado de 7 miembros opcionalmente con 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C_{1-4} , halo o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

20 cada R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $-C(O)$ alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} , o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contenga opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional se puede encontrar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y

25 cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

En algunas modalidades, la invención hace referencia a compuestos de la fórmula (I') descrita anteriormente, en los que:

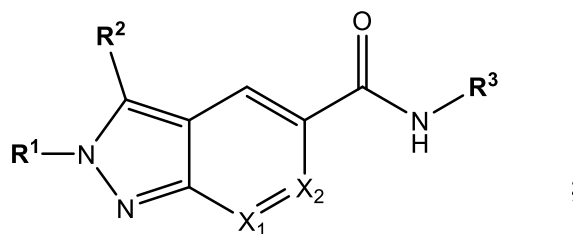
R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4} , nitrilo y $-OR^6$;

R^6 es hidrógeno, un alquilo C_{1-5} , un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el alquilo C_{1-5} representado por R^6 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6a} independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heterociclo parcial o completamente saturado de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, con el cicloalquilo C_{3-6}
30

representado por R^6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6b} independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4} ; donde dicho cicloalquilo C_{3-6} y fenilo representado por R^{6a} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 ;

- 5 en cada aparición, R^4 se selecciona independientemente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6} , $C(O)NR^{10}R^{11}$ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, con dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituidos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo y halógeno, o dos R^4 grupos en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} o dos grupos R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6} , heterociclo C_{4-6} o un sistema anular puenteado de 7 miembros opcionalmente con 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C_{1-4} , halo o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, y las variables restantes son tal como lo descrito anteriormente en el primer aspecto.

Asimismo, en un primer aspecto, la invención hace referencia a un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

- R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , -alquilo C_{1-2} -cicloalquilo C_{3-6} , un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2} -heterociclo C_{4-7} , en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar total o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-2} , un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma

- independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-2} , hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ;
- R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en
- un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
 - fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ,
 - un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
 - un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
 - un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ; y
 - un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
- X_1 y X_2 se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR^5 , en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;
- R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4} , nitrilo y $-OR^6$;
- R^6 es hidrógeno o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 ;
- cada R^7 se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo

y alquilo C₁₋₄;

en cada aparición, R⁴ se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆, C(O)NR¹⁰R¹¹ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo y halógeno; o dos grupos R⁴ en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C₃₋₆, o dos grupos R⁴ en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C₄₋₆, heterociclo C₄₋₆ o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, carbociclo C₄₋₆ y heterociclo C₄₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C₁₋₄, halo o alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

cada R⁸ y R⁹ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; o R⁸ y R⁹ se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

Otro aspecto de la invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de (I') o (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos y un portador farmacéutico. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad de las cinasas asociadas al receptor de interleucina 1. En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más ingredientes terapéuticamente activos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas.

Otro aspecto de la invención hace referencia a las combinaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y otros agentes terapéuticos para el uso como un

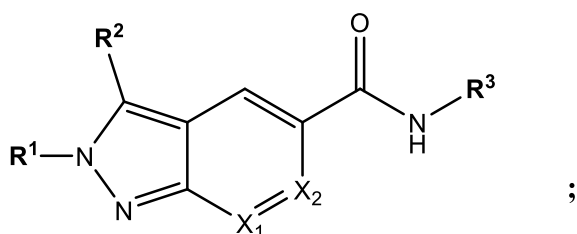
medicamento en el tratamiento de pacientes con trastornos relacionados a la actividad de cinasas asociadas al receptor de interleucina 1. Dichas combinaciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente, como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de encontrar inhibidores de proteína quinasa útiles como agentes terapéuticos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de estos que puedan ser útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones y/o trastornos a través de la mediación de la función de IRAK4, tales como enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, TBI (traumatismo cerebroencefálico), CTE (encefalopatía crónica por traumatismo), epilepsia, enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis múltiple (MS) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

En una primera modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que las variables en la fórmula (I') son tal como se indicó anteriormente en el primer aspecto.

En una segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -

- alquilo C₁₋₂-heterociclo C₄₋₇, en donde el heterociclo C₄₋₇ puede estar total o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₂, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄, heterociclo C₄₋₇ que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₂, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en
- i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
 - ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴,
 - iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
 - iv. un cicloalquilo C₃₋₆ parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
 - v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y
 - vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- X₁ y X₂ se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR⁵, en donde solamente uno de X₁ o X₂ puede ser N;
- R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₄, nitrilo y -OR⁶;
- R⁶ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

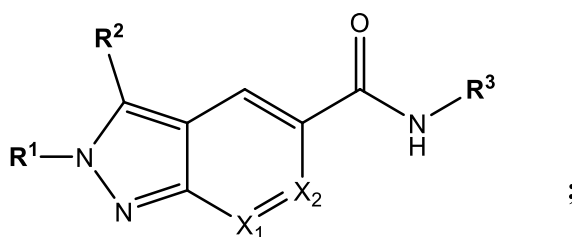
seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁷;

5 cada R⁷ se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo y alquilo C₁₋₄;

en cada aparición, R⁴ se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆, C(O)NR¹⁰R¹¹ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos
10 seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo y halógeno; o dos grupos R⁴ en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C₃₋₆, o dos grupos R⁴ en átomos
15 anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C₄₋₆, heterociclo C₄₋₆ o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, carbociclo C₄₋₆ y heterociclo C₄₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C₁₋₄, halo o alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

20 cada R⁸ y R⁹ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; o R⁸ y R⁹ se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

25 En una tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o segunda modalidad de fórmula (I):



(I)

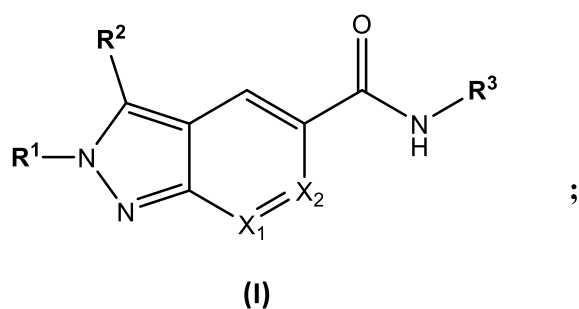
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^2 es H; y

X_1 es N o CH; y X^2 es CR^5 ; y las variables restantes son tal como se definió en la primera o

5 la segunda modalidad.

En una cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o segunda modalidad de fórmula (I):



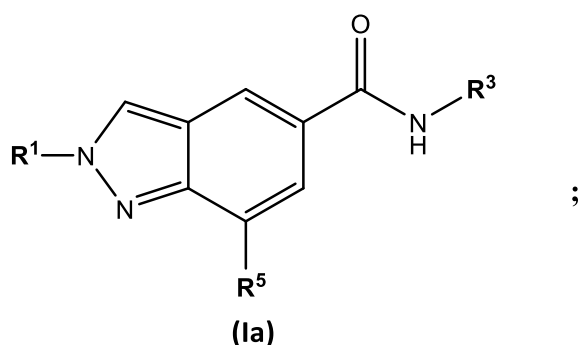
10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^2 es H; y

X_1 es CR^5 y X^2 es N o CH; y las variables restantes son tal como se definió en la primera o la segunda modalidad.

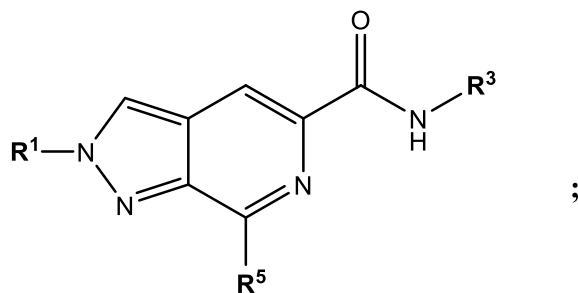
15 En una quinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o segunda modalidad de fórmula (Ia):



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; donde las variables restantes son tal como se definió en la primera o segunda modalidad.

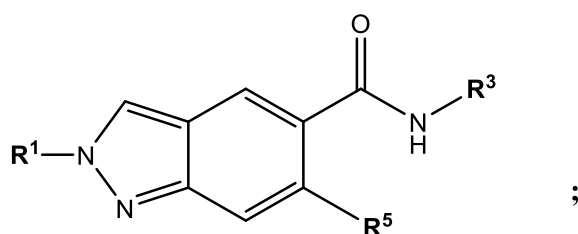
En una sexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o segunda modalidad de fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; donde las variables restantes son tal como se definió en la primera o segunda modalidad.

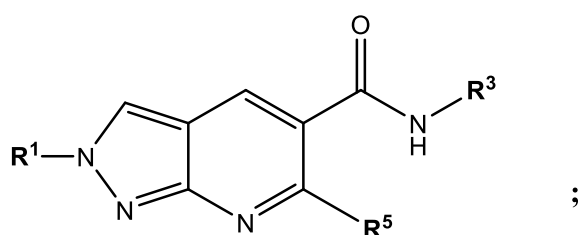
En una séptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o segunda
5 modalidad de fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; donde las variables restantes son tal como se definió en la primera o segunda modalidad.

En una octava modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o segunda
10 modalidad de fórmula (Id):



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; donde las variables restantes son tal como se definió en la primera o segunda modalidad.

Una novena modalidad de la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera
15 de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ se selecciona del grupo que consiste en

- i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴,
- 5 iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- iv. un cicloalquilo C₃₋₆ parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- 10 v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y
- vi. un sistema anular bicíclico fusionado de 7 a 10 miembros opcionalmente con 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, con dicho sistema
- 15 anular opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y

las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad descritas en lo precedente.

En una décima modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

- 20 R³ es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 (p. ej., 1
- 25 o 2) R⁴; y las variables restantes son tal como definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad descritas anteriormente.

En una decimoprimera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

- R³ es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno,
- 30 piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 (p. ej., 1 o 2) R⁴; y las variables restantes son tal como definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad descritas anteriormente.

- En una decimosegunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que: R^3 se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, tetrahidrofurano, 4-oxaespиро[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano],
- 5 oxaespirobiciclo[3.2.0]heptano, espiro[2.5]octano, fenilo, 2H-1,2,3-triazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, piridina, piridinil-2(1H)-ona, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, isotiazolo[4,3-b]piridina, pirimidina, pirimidin-4(3H)-ona, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, imidazo[1,2-b]piridazina, tieno[2,3-b]pirazina, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]tiazol, 2,3-dihidrobenzofurano, indano, 2,3-dihidro-
- 10 1H-indeno, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno, 2H-indazol, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina, tiofeno, cromano e isocromano, donde dicho R^3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 (p. ej., 1 o 2) R^4 ; y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.
- 15 En algunas modalidades de los compuestos de la decimosegunda modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^3 se selecciona de fenilo, pirazol, piridina, piridinil-2(1H)-ona, pirimidina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]pirimidina y 2,3-dihidrobenzofurano, donde R^3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 (p. ej., 1 o 2) R^4 ; y las variables restantes son tal como se definió en la decimosegunda modalidad.
- 20 En una decimotercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la decimosegunda modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde, en cada aparición, R^4 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} ; y las variables restante son tal como se definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima,
- 25 octava, novena, décima o decimoprimera modalidad descritas anteriormente. En algunas modalidades de los compuestos de la decimotercera modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en cada aparición, R^4 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4} .
- En una decimocuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de
- 30 la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que: R^3 se selecciona de piridilo, oxazolilo, pirazinilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, y dicho R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4} ; y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera,

cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad descritas en lo precedente.

En una decimoquinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

5 R^3 es piridinil-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} con sustituyente halo, - NR^8R^9 y alquilo C_{1-4} ; y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad descritas en lo precedente.

En una decimosexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

10 R^3 es fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} con sustituyente halo, - NR^8R^9 y alquilo C_{1-4} ; y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad descritas en lo precedente.

En una decimoséptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

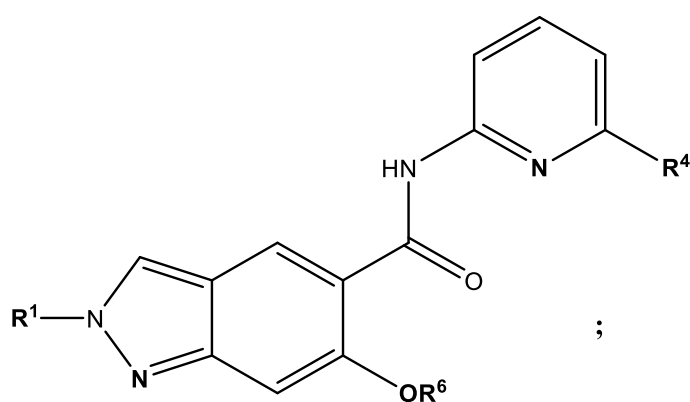
15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dihidroisobenzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 4-oxaespиро[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], oxaespиро[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], biciclo[3.1.0]hexano, ciclohexilo, espiro[2.5]octano, 1S,5R)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano, 2,3-dihidro-1H-indeno, espiro[2.5]octano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidrofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-1H-indeno, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, pirido[3,2-d]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftaleno, 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indolin-2-ona, 2,3-dihidrobenzofurano, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidroquinolin-25 2(1H)-ona, cromano e isocromano, en donde dicho R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, - NR^8R^9 y alquilo C_{1-4} ; y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad descritas en lo precedente.

30 En algunas modalidades de compuestos de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en 2-fluoro-3-metilfenilo, 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-(difluorometil)piridin-2-ilo, 2-(difluorometoxi)piridin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 1-

metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 4-(difluorometil)pirimidin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo y 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad descritas en lo precedente.

En una decimoctava modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades uno, dos, tres o cuatro de fórmula (II):

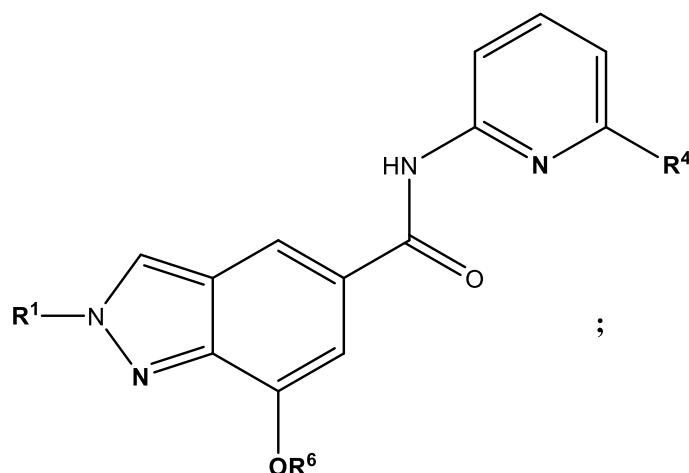


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R⁶ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁷; y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad .

En una decimonovena modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades uno, dos, tres o cuatro de fórmula (III):

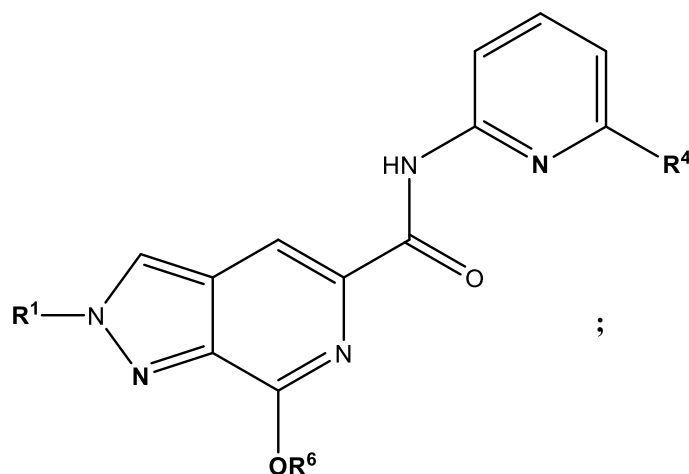


(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R⁶ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁷; y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una vigésima modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades uno, dos, tres o cuatro de fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R⁶ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo pueden estar
 5 opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁷; y las variables restantes son tal como se definió en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una vigesimoprimera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

10 R¹ es un heterociclo C₄₋₇ completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C₄₋₇ o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; o R¹ es un alquilo C₁₋₅
 15 opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxi, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; y las
 20 variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigésima modalidad descritas en lo precedente.

En una vigesimosegunda modalidad de la invención se proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

25 R¹ es un heterociclo C₄₋₇ completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C₄₋₇ o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigesimoprimera modalidad descritas en lo precedente.

En una vigesimotercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de

la primera a la vigesimoprimera modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que: R^1 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} , y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigesimoprimera modalidad descritas anteriormente.

En una vigesimocuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la vigésima modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} , -alquilo C_{1-2} -heterociclo C_{4-7} o un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el heterociclo C_{4-7} se encuentra completamente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno y al menos uno de los heteroátomos es oxígeno, y donde el heterociclo C_{4-7} o el sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ; o R^1 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , donde dicho cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ; y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigésima modalidad descritas en lo precedente.

En una vigesimoquinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la vigésima modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} , -alquilo C_{1-2} -heterociclo C_{4-7} o un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el heterociclo C_{4-7} se encuentra completamente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno y al menos un heteroátomo es oxígeno, y donde el heterociclo C_{4-7} o el sistema anular

heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄; y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigésima modalidad descritas en lo precedente.

En una vigesimosexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la vigésima modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R¹ es un alquilo C₁₋₅ sustituido con 1 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, alcoxiC₁₋₄ y cicloalquiloC₄₋₆, en donde dicho cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄, y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigésima modalidad descritas anteriormente.

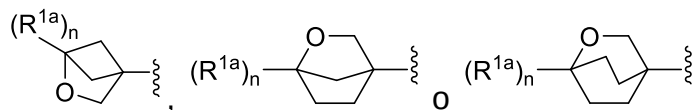
En una vigesimoséptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la vigésima modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R¹ es un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes R^{1a} independientemente seleccionados de alquiloC₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄; y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigésima modalidad descritas en lo precedente.

En una modalidad, R¹ es un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno y donde el anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes R^{1a} independientemente seleccionados de alquiloC₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄; y las variables restantes son tal como se definió la vigesimoséptima modalidad. En una modalidad, R¹ es un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros seleccionado del grupo que consiste en 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxabicyclo[2.1.1]hexano, 3-oxabicyclo[2.1.1]hexano, 3-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxabicyclo[3.1.1]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, 8-oxabicyclo[3.2.1]octano y 2,6-dioxabicyclo[3.2.1]octano, donde el anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos

sustituyentes R^{1a} independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ; y las variables restantes son tal como se definió en la vigesimoséptima modalidad.

En una vigesimoctava modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la vigésima modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R^1 es un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros representado por la siguiente fórmula:



donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, y n es 0 o 1; y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigésima modalidad descritas en lo precedente. En una modalidad, R^{1a} es CH_3 o CH_2F .

En una vigesimonovena modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la vigésima modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R^1 se selecciona de metilo, (tetrahydrofuran-3-yl)metilo, (R)-(tetrahydrofuran-3-yl)meti, (S)-(tetrahydrofuran-3-yl)meti, (1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-yl)metilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutan-2-ilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-metoxiciclobutilo, oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, (R)-tetrahydrofuran-3-ilo, (S)-tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, (R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilo, (S)-tetrahydro-2H-piran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ilo, (R)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ilo, (S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ilo, 1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-ilo, (1R,4R)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-ilo, (1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-ilo, 1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-ilo y 1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-ilo; y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la vigésima modalidad descritas anteriormente.

En una trigésima modalidad de la invención se proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: R^1 es un alquilo C_{1-5} que está opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ; y

R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente

seleccionados de alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la octava modalidad descritas anteriormente.

En una trigésimo primera modalidad de la invención se proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es un heterociclo C₄₋₇ completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C₄₋₇ o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; y

R³ es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la octava modalidad descritas anteriormente.

En una trigésima segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la trigésima primera modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁶ es un alquiloC₁₋₅ opcionalmente sustituido o un cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido, donde el alquiloC₁₋₅ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄ y el cicloalquiloC₃₋₆ se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con halo y alcoxiC₁₋₄; y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la trigésima primera modalidad.

En una trigésima tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de la primera a la trigésima primera modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R⁶ se selecciona de metilo, (3,3-difluorociclobutil)metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, 3-(difluorometil)ciclobutilo, (1R,3R)-3-(difluorometil)ciclobutilo, 3-metoxiciclobutilo, (1R,3R)-3-metoxiciclobutilo, ciclopentilo y tetrahidrofuran-3-ilo; y las variables restantes son tal como se definió en cualquiera de la primera a la trigésima primera modalidad.

En una trigésima cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o segunda modalidad, en el que el compuesto se representa mediante la fórmula (Ia), (Ib), (Ic)

o (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^1 es -alquilo C_{1-2} -heterociclo C_{4-7} o un sistema anular heterocíclico de 5 a 8 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el heterociclo C_{4-7} se encuentra completamente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno y donde el heterociclo C_{4-7} y el sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a} ;

en cada aparición, R^{1a} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ;

R^3 es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4 .

en cada aparición, R^4 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4} ;

R^5 es OR^6 ; y

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, donde el alquilo C_{1-5} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} y el cicloalquilo C_{3-6} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4} .

En una modalidad, el compuesto de la trigésima cuarta modalidad se representa mediante la fórmula (Ic) o (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una trigésima quinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la trigésima cuarta modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^1 es -alquilo C_{1-2} -heterociclo C_{4-7} o un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde el heterociclo C_{4-7} contiene un átomo de oxígeno y donde el heterociclo C_{4-7} y el sistema anular heterocíclico de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1a} ;

R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^3 es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo

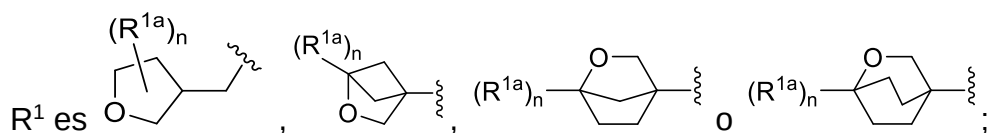
bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4 ;

en cada aparición, R^4 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4} ;

R^5 es OR^6 ; y

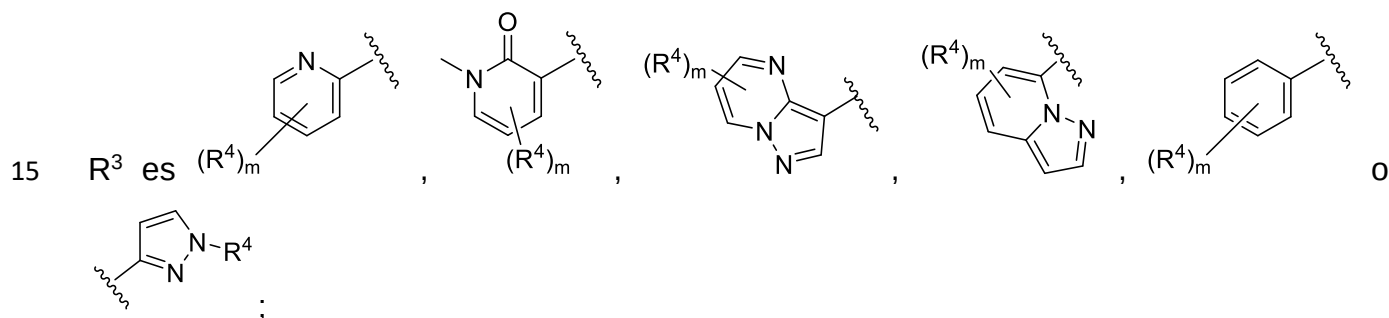
- 5 R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, donde el alquilo C_{1-5} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y el cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y halógeno.

- 10 En una trigésima sexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la trigésima quinta modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:



R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

n es 0 o 1;



R^4 es halo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

m es 0 o 1;

R^5 es OR^6 ; y

- 20 R^6 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-6} .

En una trigésima séptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de la trigésima sexta modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^{1a} es CH_3 ; R^4 es CH_3 , F, OMe o CHF_2 ; y R^6 es $-CH(CH_3)_2$, ciclobutilo o ciclopentilo y las variables restantes son tal como se definió en la trigésima sexta modalidad.

- 25 En una trigésima octava modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado, -alquilo C_{1-2} -heterociclo C_{4-7} o un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado que contiene 1

a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, con dicho heterociclo C₄₋₇ o dicho sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyente independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄;

R³ es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona o el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁴;

en cada aparición, R⁴ se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹, alcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquilo C₁₋₄;

R⁵ es OR⁶; y

R⁶ es un alquiloC₁₋₅ opcionalmente sustituido o un cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido, donde el alquiloC₁₋₅ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄ y el cicloalquiloC₃₋₆ se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con halo y alcoxiC₁₋₄.

En una trigésima novena modalidad, la invención proporciona un compuesto de la trigésima octava modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R¹ es un heterociclo C₄₋₇ completamente saturado, -alquilo C₁₋₂-heterociclo C₄₋₇ o un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, donde el heterociclo C₄₋₇ se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, tetrahidropirano y 1,4-dioxano y el sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado se selecciona del grupo que consiste en 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxabicyclo[2.1.1]hexano, 3-oxabicyclo[2.1.1]hexano, 3-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxabicyclo[3.1.1]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, 8-oxabicyclo[3.2.1]octano y 2,6-dioxabicyclo[3.2.1]octano, donde el heterociclo C₄₋₇ o el sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄;

R³ es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste

en piridina, pirimidina, 2H-1,2,3-triazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, pirazol y tiofeno, piridinil-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros seleccionado de pirazolo[1,5-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, isotiazolo[4,3-b]piridina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, imidazo[1,2-b]piridazina, tieno[2,3-b]pirazina, 1H-
 5 benzo[d]imidazol, benzo[d]tiazol, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina y 2H-indazol, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona y el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁴; y las variables restantes son tal como se definió en la trigésima octava modalidad.

En la cuadragésima modalidad, la invención proporciona un compuesto descrito en la
 10 presente (p. ej., un compuesto de cualquiera de los ejemplos 1 a 140) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una cuadragésima primera modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la primera modalidad, seleccionado del grupo que consiste en:

- 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;
- 15 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;
- 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;
- 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida;
- 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida;
- 20 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida;
- N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-5-carboxamida;
- N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-5-carboxamida;
- 25 N-(6-metoxipiridin-2-il)-7-metil-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;
- N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida;
- N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;
- N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(3-metoxi-3-metilbutil)-2H-indazol-5-carboxamida;
- 30 N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida;
- 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida;
- 7-metoxi-2-(3-metoxi-3-metilbutil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida;
- 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida;

N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-indazol-5-carboxamida;
 (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;

(S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;

(R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;

(S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;

(S)-6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida; y

(R)-6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una cuadragésima segunda modalidad de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una cuadragésima tercera modalidad de la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la cuadragésima segunda modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Una cuadragésima cuarta modalidad de la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la cuadragésima tercera modalidad, la que comprende además uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

Una modalidad de la invención incluye un método para disminuir la expresión o la actividad de IRAK4 o para afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de los polinucleótidos o polipéptidos IRAK4 que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una cuadragésima quinta modalidad de la invención es un método para tratar una enfermedad mediada por IRAK4 en un sujeto que comprende la administración al sujeto de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de la primera a la cuadragésima primera modalidad o una composición farmacéutica de este de cualquiera de la cuadragésima segunda a la cuadragésima cuarta modalidad.

Una cuadragésima sexta modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de la primera a la cuadragésima primera modalidad, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por IRAK4.

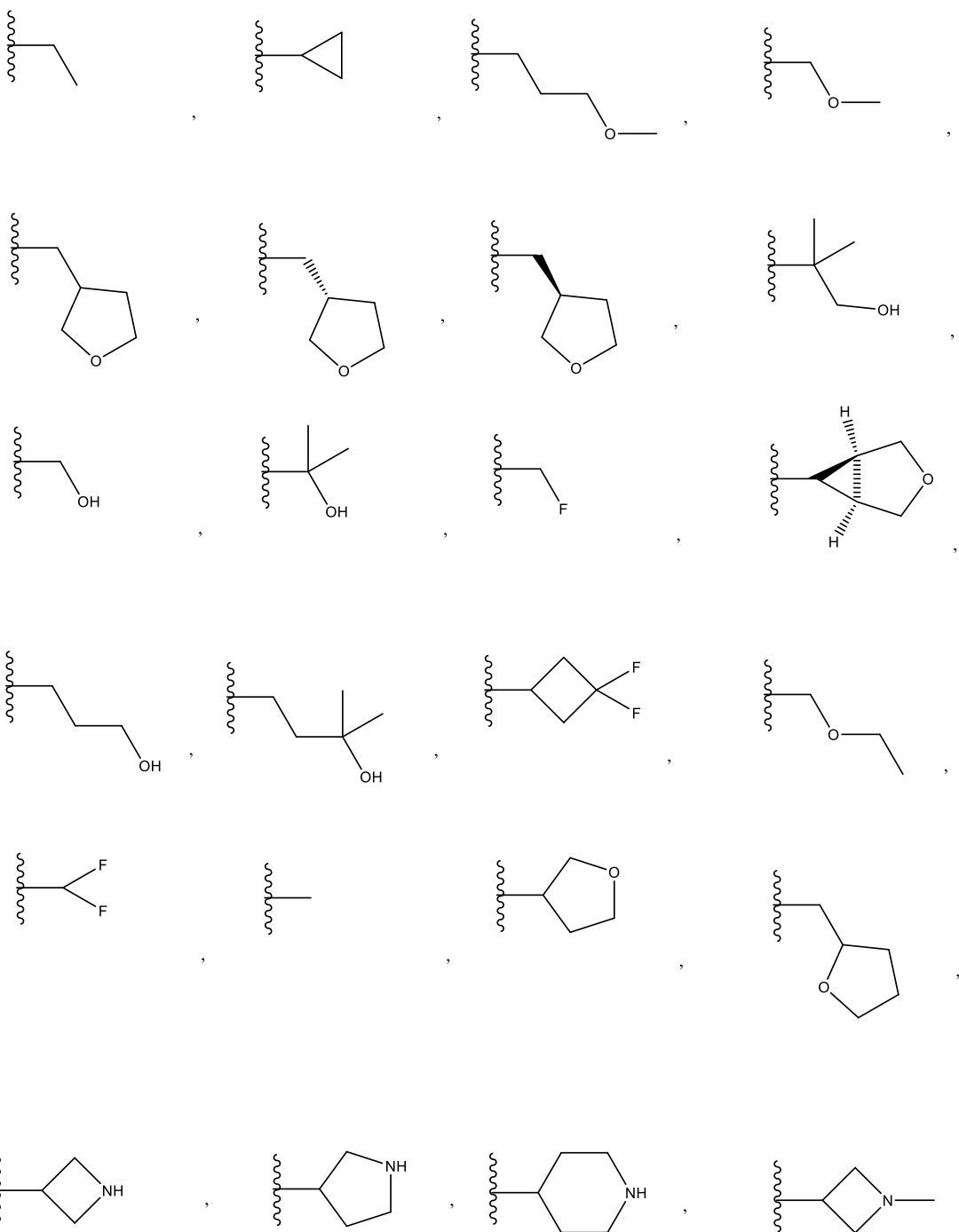
5 En una cuadragésima séptima modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de la primera a la cuadragésima primera modalidad en la producción de un medicamento para tratar un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por IRAK4.

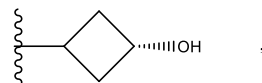
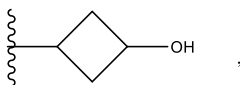
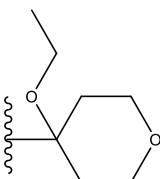
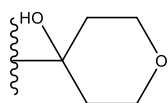
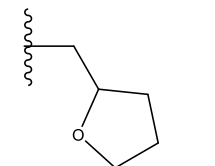
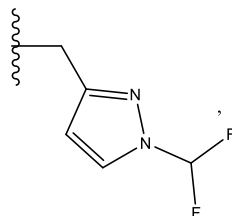
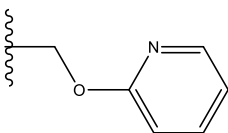
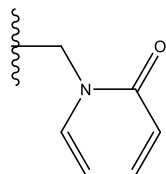
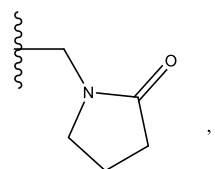
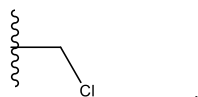
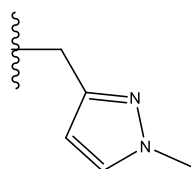
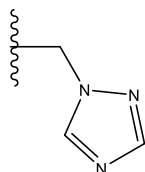
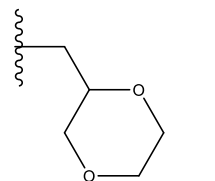
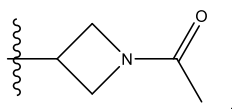
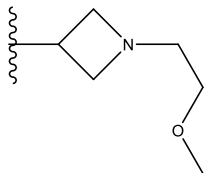
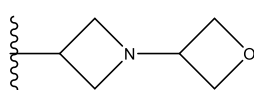
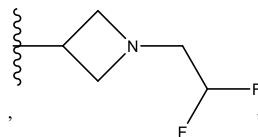
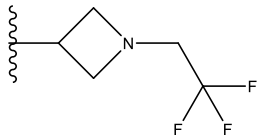
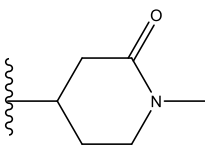
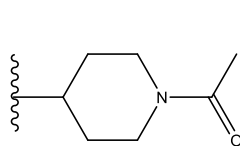
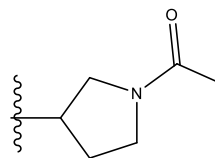
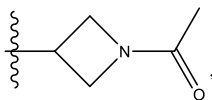
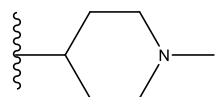
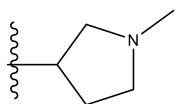
10 Una cuadragésima octava modalidad de la invención que comprende un método para el tratamiento de acuerdo con la cuadragésima quinta modalidad, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona de una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades y/o trastornos neurológicos y neurodegenerativos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedades relacionadas con hormonas, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, TBI (traumatismo cerebroencefálico),
15 CTE (encefalopatía crónica por traumatismo), epilepsia, enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis múltiple (MS) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

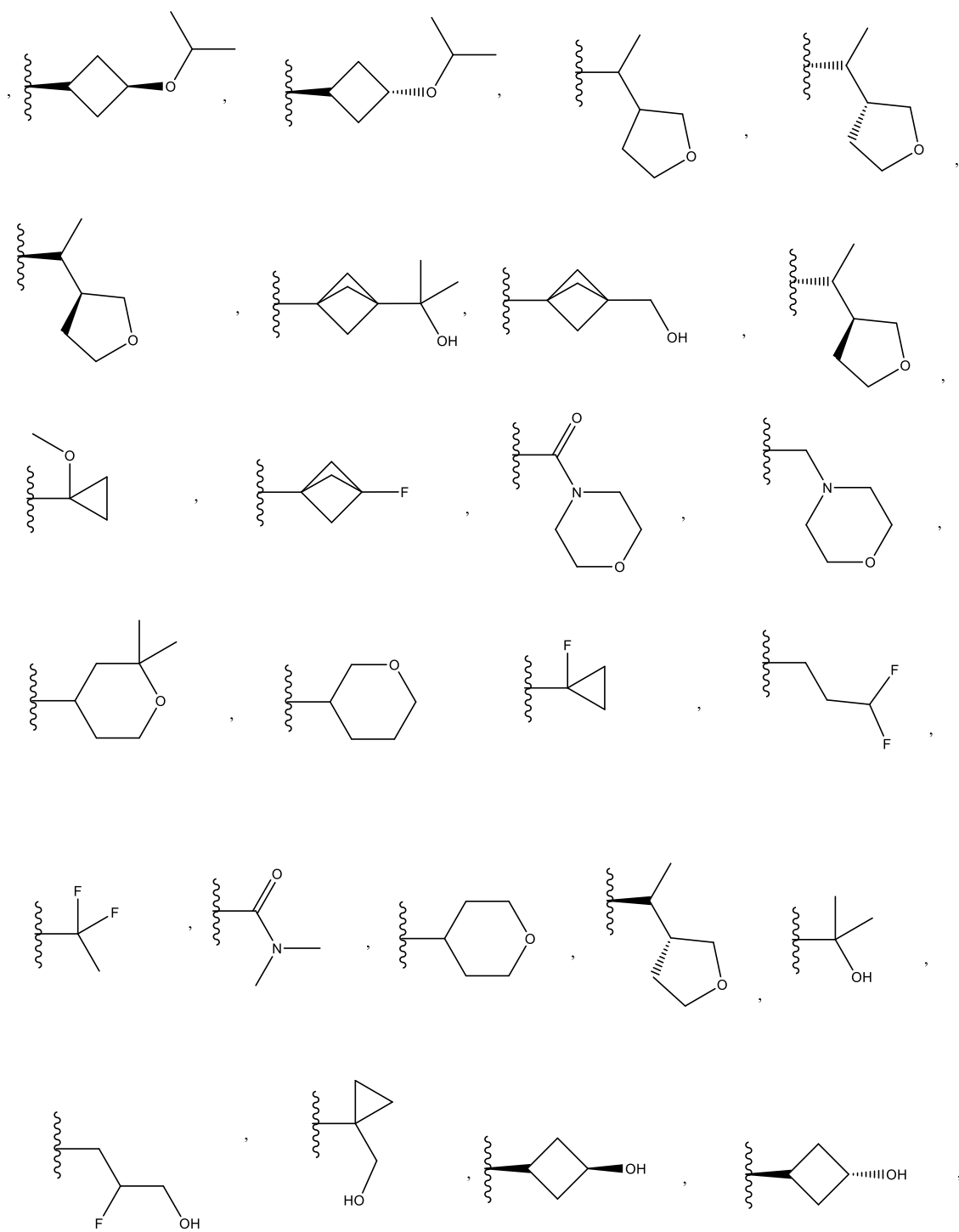
Una cuadragésima novena modalidad de la invención que comprende un método de tratamiento de acuerdo con la cuadragésima quinta modalidad, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona de trastornos y/o afecciones asociadas con la inflamación
20 y el dolor, enfermedades proliferativas, trastornos hematopoyéticos, neoplasias malignas hematológicas, trastornos óseos, enfermedades y/o trastornos de fibrosis, trastornos metabólicos, trastornos y/o enfermedades musculares, enfermedades respiratorias, trastornos pulmonares, enfermedades de desarrollo genético, neuropatías de desmielinización inflamatoria crónica, enfermedades vasculares o cardíacas, enfermedades
25 oftálmicas y enfermedades oculares.

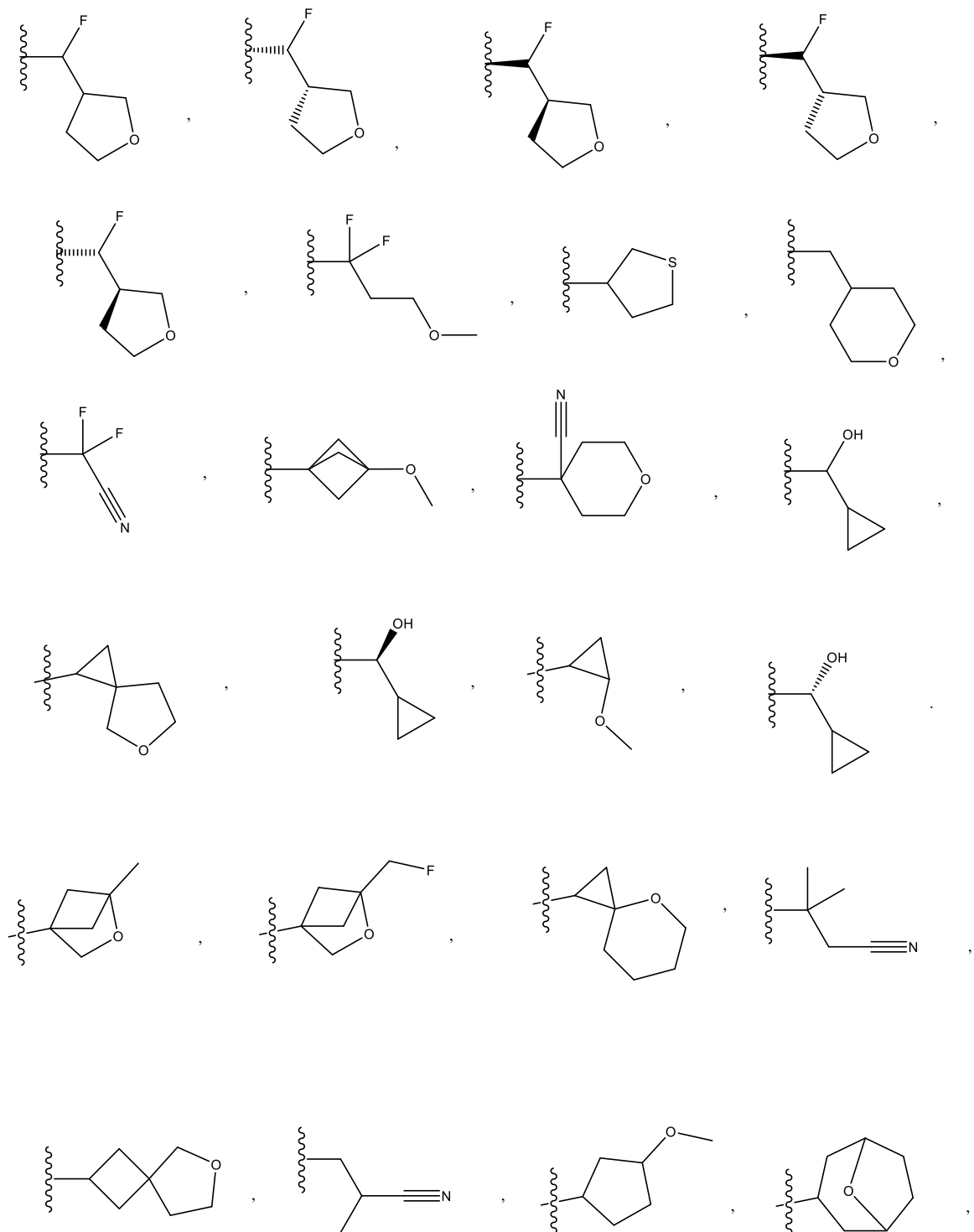
Una quincuagésima modalidad de la invención que comprende un uso de un compuesto de acuerdo con la cuadragésima séptima modalidad, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona de una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades y/o trastornos
30 neurológicos y neurodegenerativos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedades relacionadas con hormonas, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, TBI (traumatismo cerebroencefálico), CTE (encefalopatía crónica por traumatismo), epilepsia, enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis múltiple (MS) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

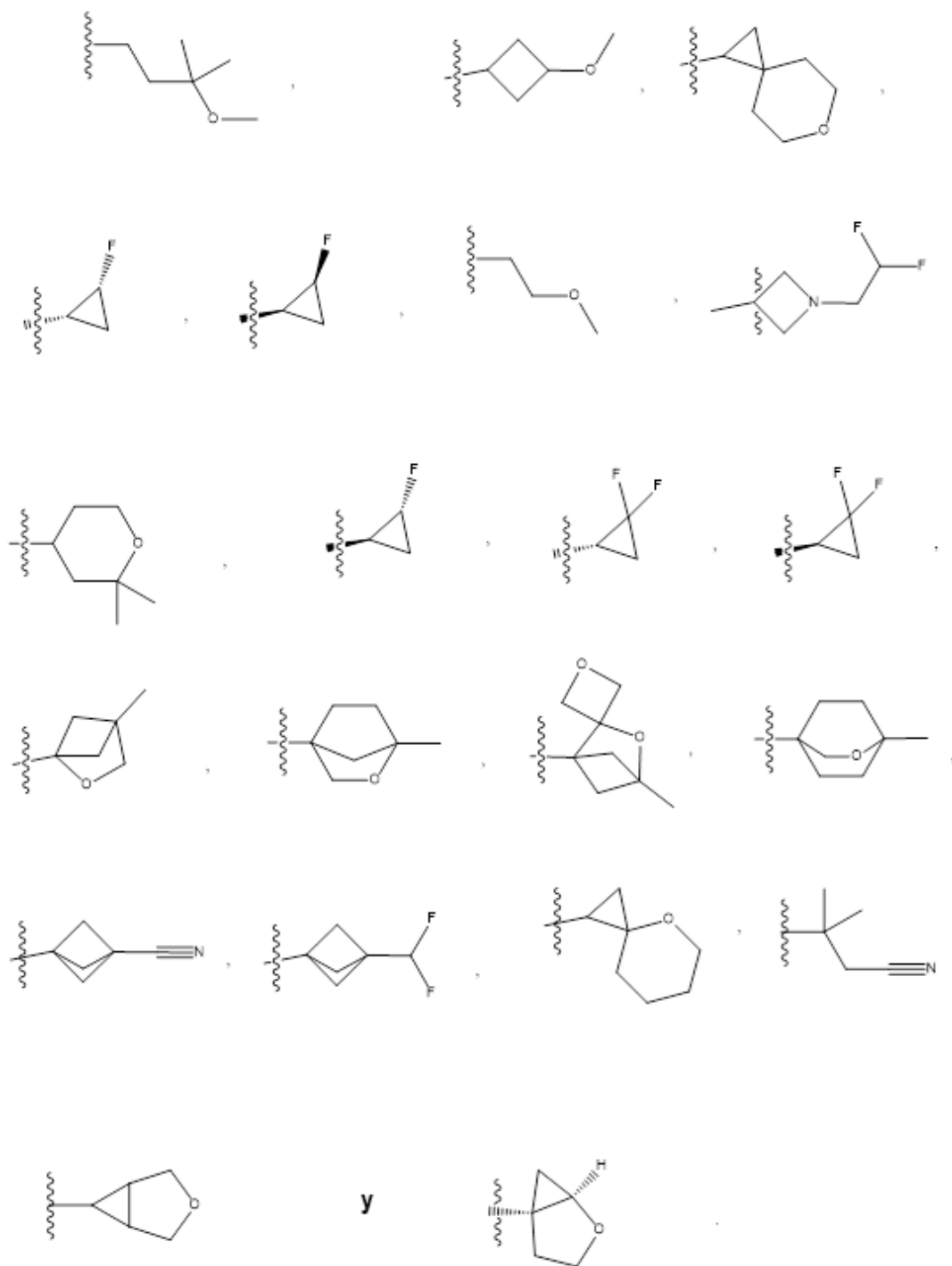
- Una quincuagésima primera modalidad de la invención que comprende un uso de un compuesto de acuerdo con la cuadragésima séptima modalidad, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona de trastornos y/o afecciones asociadas con la inflamación y el dolor, enfermedades proliferativas, trastornos hematopoyéticos, neoplasias malignas hematológicas, trastornos óseos, enfermedades y/o trastornos de fibrosis, trastornos metabólicos, trastornos y enfermedades musculares, enfermedades respiratorias, trastornos pulmonares, enfermedades de desarrollo genético, neuropatías de desmielinización inflamatoria crónica, enfermedades vasculares o cardíacas, enfermedades oftálmicas y enfermedades oculares.
- 5 Se pueden utilizar los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que se describen en la presente para disminuir la expresión o la actividad de IRAK4 o afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de los polinucleótidos o polipéptidos IRAK4, por ejemplo, la estabilidad, la fosforilación, la actividad de cinasa, las interacciones con otras proteínas, etc.
- 10 Una modalidad de la invención incluye un método para disminuir la expresión o la actividad de IRAK1 o para afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de los polinucleótidos o polipéptidos IRAK1 que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 En una modalidad, R¹ se selecciona del grupo que consiste en:
- 20



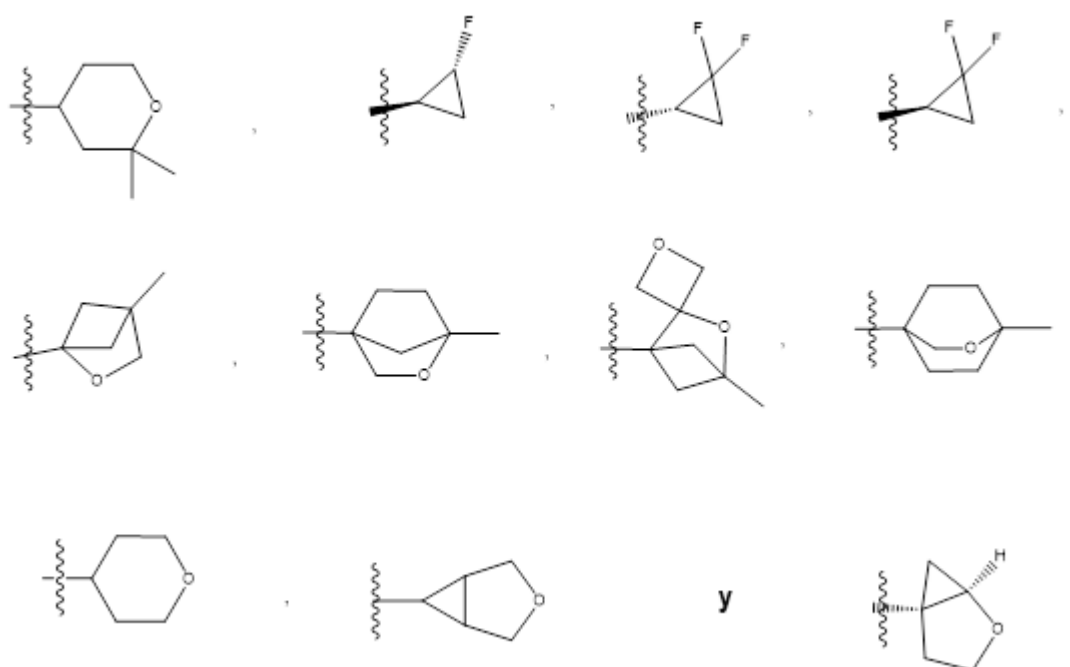




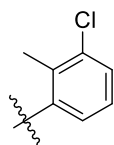




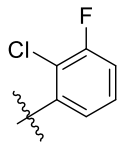
En una modalidad, R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



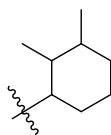
En una modalidad, R³ se selecciona del grupo que consiste en:



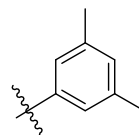
,



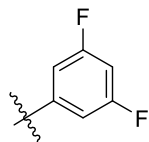
,



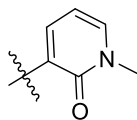
,



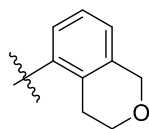
,



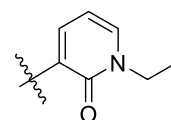
,



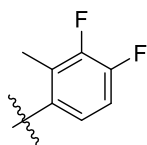
,



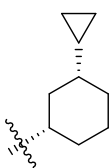
,



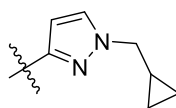
,



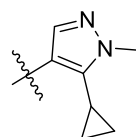
,



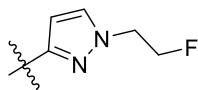
,



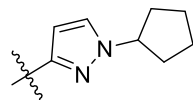
,



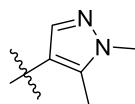
,



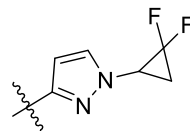
,



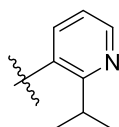
,



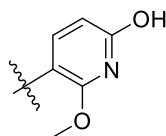
,



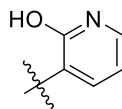
,



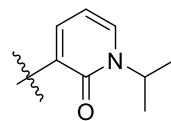
,



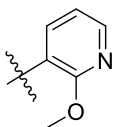
,



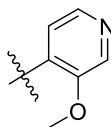
,



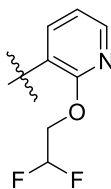
,



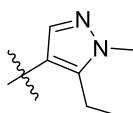
,



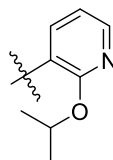
,



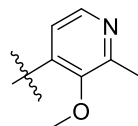
,



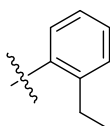
,



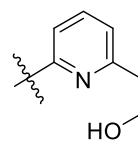
,



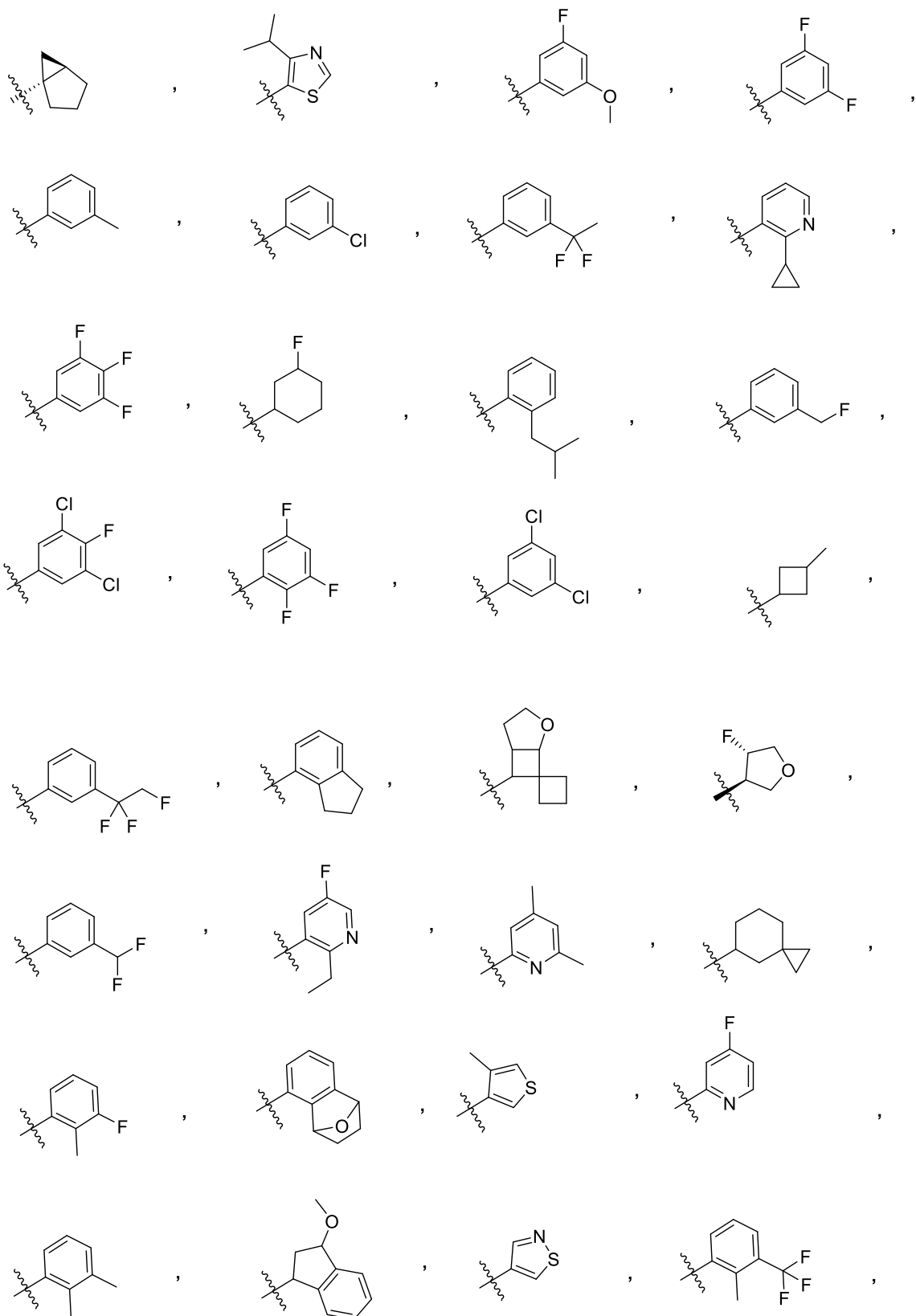
,

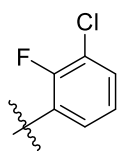


,

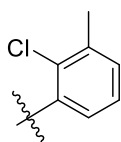


,

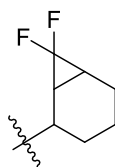




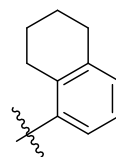
,



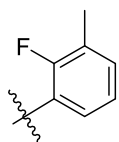
,



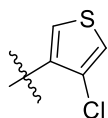
,



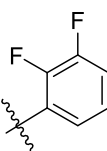
,



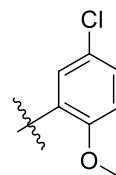
,



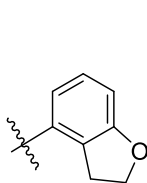
,



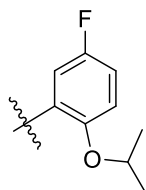
,



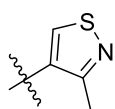
,



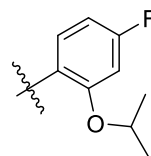
,



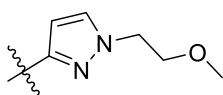
,



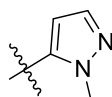
,



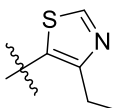
,



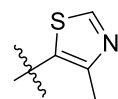
,



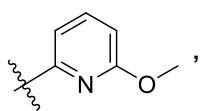
,



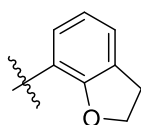
,



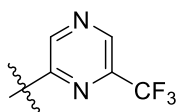
,



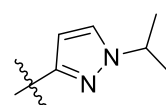
,



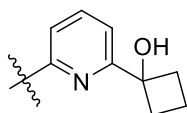
,



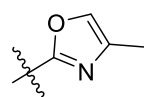
,



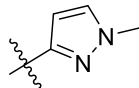
,



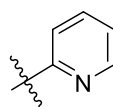
,



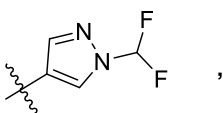
,



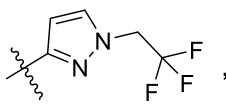
,



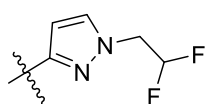
,



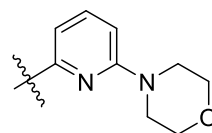
,



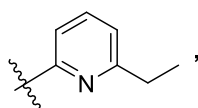
,



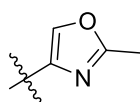
,



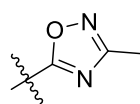
,



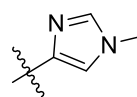
,



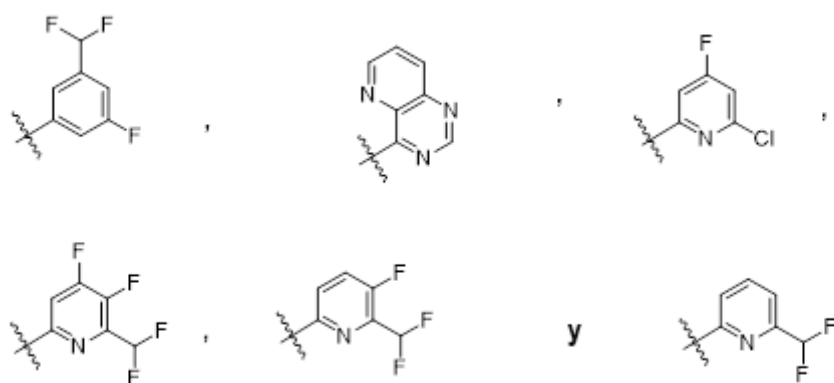
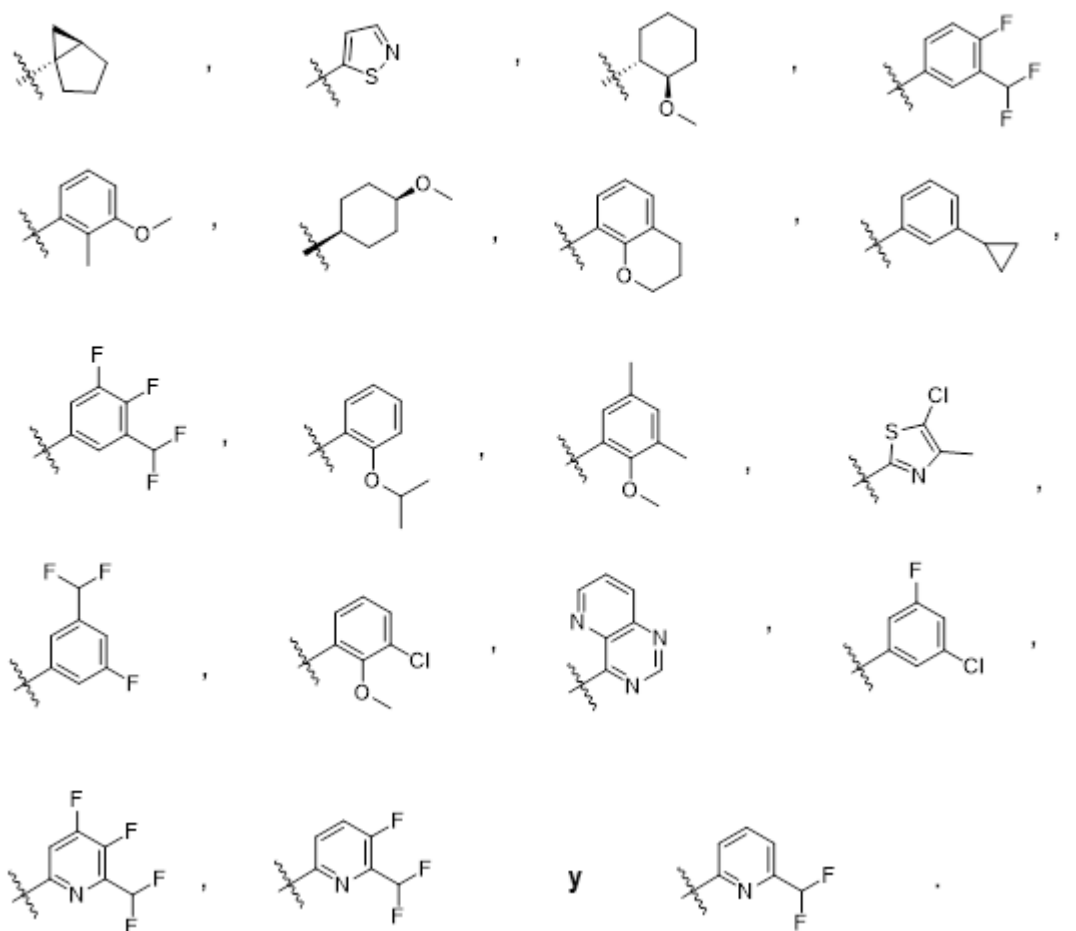
,



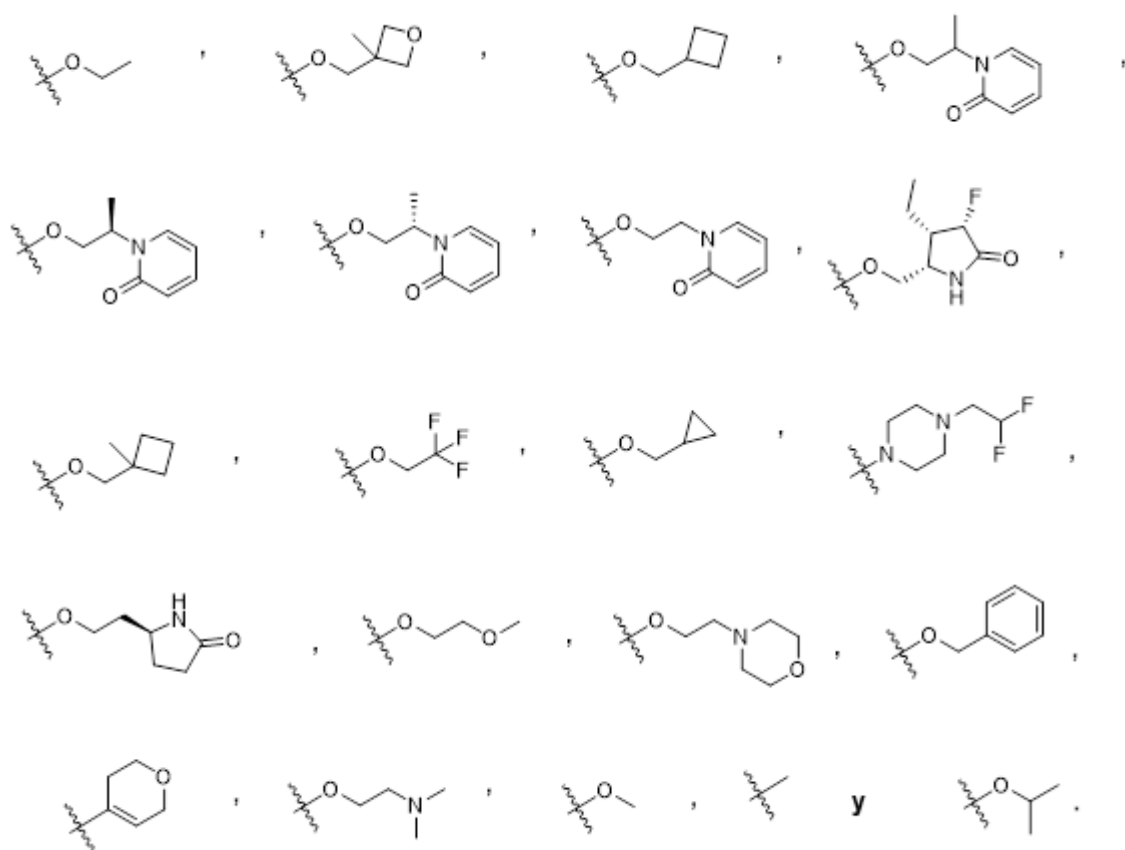
,



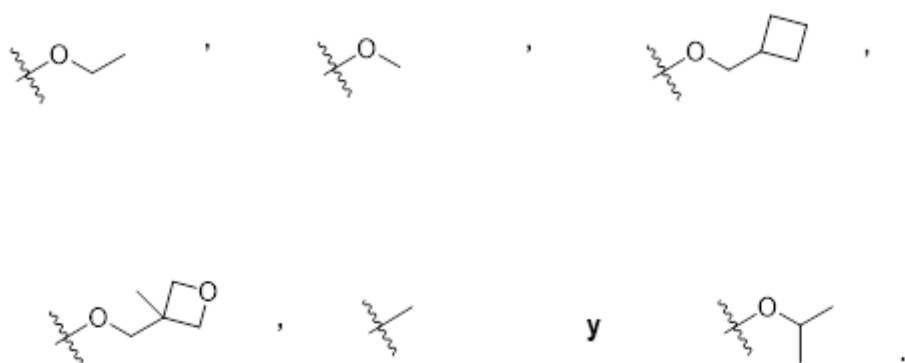
,



5 En una modalidad, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



En una modalidad, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



- 5 Una modalidad de la invención incluye un método para disminuir la expresión o la actividad de IRAK4 o para afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de los polinucleótidos o polipéptidos IRAK4 que comprende administrarle a dicho sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad inflamatoria en el sujeto.

- 5 En una modalidad, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad pulmonar o una enfermedad de las vías respiratorias.

En una modalidad, la enfermedad pulmonar y la enfermedad de las vías respiratorias se selecciona de síndrome de enfermedad respiratoria en adultos (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, asma, tos crónica y rinitis alérgica.

10

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria se selecciona de rechazo de trasplante, sepsis mediada por CD14, sepsis no mediada por CD14, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behcet, espondilitis anquilosante, sarcoidosis y gota.

15

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria, cáncer, enfermedad cardiovascular, una enfermedad del sistema nervioso central, una enfermedad de la piel, una enfermedad y afección oftálmica y una enfermedad ósea en un sujeto, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad autoinmunitaria, el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad del sistema nervioso central, la enfermedad de la piel, la enfermedad y afección oftálmica y la enfermedad ósea en el sujeto.

20

En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, esclerosis sistémica y síndrome de Sjogren.

25

En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria es diabetes tipo 1.

En una modalidad, el cáncer se selecciona de macroglobulinemia de Waldenström, tumores sólidos, cáncer de piel y linfoma.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular se selecciona de apoplejía y aterosclerosis.

30

En una modalidad, la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad neurodegenerativa.

En una modalidad, la enfermedad de la piel se selecciona de erupción cutánea, dermatitis de contacto, psoriasis y dermatitis atópica.

En una modalidad, la enfermedad ósea se selecciona de osteoporosis y osteoartritis.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria intestinal se selecciona de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad isquémica fibrótica, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad isquémica fibrótica del sujeto. En una modalidad, la enfermedad isquémica fibrótica se selecciona de apoplejía, lesión pulmonar aguda, lesión renal aguda, lesión isquémica cardíaca, lesión hepática aguda y lesión isquémica del músculo esquelético.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar fibrosis luego del trasplante de órganos, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la fibrosis luego del trasplante de órganos en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad hipertensiva o diabética de órgano diana, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad hipertensiva o diabética de órgano diana en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad renal hipertensiva, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad renal hipertensiva en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la IPF en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar esclerodermia o esclerosis sistémica, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la esclerodermia o esclerosis sistémica en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar cirrosis hepática, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se

trata la cirrosis hepática en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar enfermedades fibróticas en donde se presentan lesiones tisulares y/o inflamación, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata enfermedades fibróticas en donde el sujeto presenta lesiones tisulares y/o inflamación. Las enfermedades fibróticas incluyen, por ejemplo, pancreatitis, peritonitis, quemaduras, glomerulonefritis, complicaciones de toxicidad por fármacos y cicatrización luego de infecciones.

La cicatrización de los órganos internos es un gran problema de salud a nivel mundial, lo cual es consecuencia de lesiones subclínicas al órgano durante un período de tiempo o como la secuela de una lesión grave aguda o inflamación. Todos los órganos pueden verse afectados por cicatrización y actualmente hay pocas terapias dirigidas específicamente a la evolución de la cicatrización. Existen cada vez más pruebas que indican que la cicatrización por sí misma provoca un declive adicional en la función de los órganos, inflamación e isquemia tisular. Esto puede deberse de forma directa al depósito de la matriz fibrótica que altera el funcionamiento, tal como en cuanto a la contractibilidad y relajación del corazón y vasculatura, el inflado y desinflado alterado de los pulmones o al aumentar el espacio entre microvasculatura y células vitales del órgano que no recibieron nutrientes y al distorsionar la arquitectura tisular normal. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los miofibroblastos en sí mismos son células inflamatorias, las que generan citocinas, quimiocinas y radicales que promueven lesiones; y los miofibroblastos aparecen como consecuencia de una transición de células que normalmente cuidan y mantienen la microvasculatura, conocidas como pericitos. La consecuencia de esta transición de fenotipo es una microvasculatura inestable que lleva a la angiogénesis aberrante o rarificación.

La presente descripción hace referencia a métodos y composiciones para tratar, prevenir y/o reducir la cicatrización en órganos. Más particularmente, la presente descripción hace referencia a métodos y composiciones para tratar, prevenir y/o reducir la cicatrización en riñones.

Se contempla que la presente descripción, los métodos y las composiciones descritos en la presente se pueden usar como un antifibrótico, o se pueden usar para tratar, prevenir y/o reducir la gravedad y el daño a causa de la fibrosis.

Además, se contempla que la presente descripción, los métodos y las composiciones descritos en la presente se pueden usar para tratar, prevenir y/o reducir la gravedad y el daño a causa de la fibrosis.

Además, se contempla que la presente descripción, los métodos y las composiciones descritos en la presente se pueden usar como un antiinflamatorio, usado para tratar la inflamación.

Algunos ejemplos no taxativos de órganos incluyen: riñón, corazones, pulmones, estómago, hígado, páncreas, hipotálamo, estómago [sic], útero, vejiga, diafragma, páncreas [sic], intestinos, colon, entre otros.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho compuesto se administra por vía parenteral.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, rectal, intratecal, tópica o intranasal.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho compuesto se administra sistémicamente.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho sujeto es un mamífero.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho sujeto es un primate.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho sujeto es un ser humano.

El compuesto y los intermedios descritos en la presente se pueden aislar y usarse como el compuesto *per se*. De manera alternativa, cuando se encuentra presente un resto con la capacidad de formar una sal, es posible aislar el compuesto o el intermedio y usarlo como su sal correspondiente. Tal como se utilizan en la presente, los términos «sal» o «sales» hacen referencia a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. Las sales incluyen, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a sales que retienen las propiedades y la eficacia biológica de los compuestos de esta invención y que, típicamente, no son biológicamente, o desde otro punto de vista, indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato,

glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Es posible preparar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas modalidades, las sales derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales se pueden sintetizar mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto que contiene un resto básico o ácido. En general, tales sales pueden ser preparadas mediante la reacción de formas ácidas libres de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o mediante la reacción de formas básicas libres de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Típicamente, dichas reacciones son llevadas a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, se desea el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando es posible. Es posible encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985) y en «Handbook of Pharmaceutical Salts:

Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones mediante el uso de un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y pueden existir como tales en distintas formas estereoisoméricas. Tal como se usan en la presente, las expresiones «un isómero óptico» o «un estereoisómero» hacen referencia a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros que son imágenes en espejo no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se usa para designar una mezcla racémica cuando corresponde. Cuando se designa la estereoquímica para los compuestos de la presente invención, un estereoisómero único con configuración relativa y absoluta conocida de los dos centros quirales se designa mediante el uso del sistema RS convencional (por ejemplo, (1S,2S)); un estereoisómero único con configuración relativa conocida, pero con configuración absoluta desconocida, se designa con asteriscos (por ejemplo, (1R*,2R*)) y un racemato con dos letras (por ejemplo, (1RS,2RS) como una mezcla racémica de (1R,2R) y (1S,2S); (1RS,2SR) como una mezcla racémica de (1R,2S) y (1S,2R)). Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, se puede especificar la estereoquímica en cada carbono quiral, ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta sea desconocida se pueden designar (+) o (-) según la dirección (dextrorrotatoria o levorrotatoria) en que giren el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio. De manera alternativa, los compuestos resueltos se

pueden definir por los tiempos de retención respectivos para los enantiómeros/diastereómeros correspondientes a través de HPLC quiral.

Algunos de los compuestos descritos en el presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Salvo que se especifique de otro modo, se pretende que los compuestos de la presente invención incluyan todos dichos estereoisómeros posibles, los que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los estereoisómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver mediante el uso de técnicas convencionales (por ejemplo, se separan en columnas de cromatografía de HPLC o SFC quiral, tales como CHIRALPAK^{RTM} y CHIRALCEL^{RTM}, disponibles en DAICEL Corp. con uso del solvente o la mezcla de solventes apropiados para lograr una buena separación). Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

FARMACOLOGÍA Y UTILIDAD

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención modulan la actividad de IRAK4 y pueden ser beneficiosos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y otras enfermedades adicionales.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección asociados a la modulación de IRAK4 en un sujeto, lo que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este al sujeto.

En determinadas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno a causa de una deficiencia de actividad de IRAK4, el método comprende la administración a un sujeto de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I') o (I), preferentemente un mamífero que necesita su tratamiento. De acuerdo con la invención, una «dosis eficaz» o una «cantidad eficaz» del compuesto o la composición farmacéutica es la cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de enfermedades, trastornos o afecciones que se mencionan anteriormente.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con los métodos de la presente invención se

pueden administrar mediante el uso de cualquier cantidad y vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de enfermedades, trastornos o afecciones que se mencionan anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se usan normalmente como una composición farmacéutica (por ejemplo, un compuesto de la presente invención y al menos un portador farmacéuticamente aceptable). Tal como se usa en la presente, la expresión «portador farmacéuticamente aceptable» incluye solventes generalmente reconocidos como seguros (GRAS), medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, agentes amortiguadores (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio y similares) y similares, y combinaciones de estos, tal como lo entenderán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, «Remington's Pharmaceutical Sciences», 18.^a. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en la medida en que cualquier agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas o terapéuticas. A los efectos de la presente invención, los solvatos e hidratos se consideran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un solvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

Las formulaciones se pueden preparar mediante el uso de procedimientos convencionales de mezcla y disolución. Por ejemplo, la sustancia de fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes que se describieron anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proveer una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para ofrecer al paciente un producto elegante y fácilmente manipulable.

La composición farmacéutica (o formulación) a aplicar se puede envasar de diversas formas en función del método utilizado para la administración del fármaco. En general, un artículo para su distribución incluye un envase con la formulación farmacéutica depositada en su interior de forma adecuada. Los expertos en la técnica conocen muy bien los recipientes adecuados, que incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente también puede incluir un sello de seguridad para evitar el acceso indebido al contenido del envase. De

manera adicional, el recipiente cuenta con una etiqueta depositada en este que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención se formula generalmente para su uso como una administración parenteral u oral o, de manera alternativa, supositorios.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención pueden elaborarse en una forma sólida (la que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (la que incluye, de modo no taxativo, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes amortiguadores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, amortiguadores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de calcio o magnesio y/o polietilenglicol; para los comprimidos también

c) aglutinantes, por ejemplo, aluminosilicato de magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos se pueden revestir con una película o con revestimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen un compuesto de la invención en forma de comprimidos, obleas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para producir composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proveer preparaciones de sabor agradable y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no

tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes desintegrantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Los comprimidos pueden no estar recubiertos o estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de acción retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones parenterales (por ejemplo, formulación intravenosa (IV)) son suspensiones o soluciones isotónicas acuosas. Las composiciones parenterales se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, también pueden contener otras sustancias con valor terapéutico. Las composiciones se preparan generalmente de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o revestimiento convencionales, respectivamente, y contienen alrededor de 0,1-75 % o contienen alrededor de 1-50 % del ingrediente activo.

El compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica de este para su uso en un sujeto (por ejemplo, ser humano) se suele administrar normalmente por vía oral o parenteral a una dosis terapéutica de menos de o igual a alrededor de 100 mg/kg, 75 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 3,0 mg/kg, 1,0 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,05 mg/kg o 0,01 mg/kg, pero preferentemente no menos de alrededor de 0,0001 mg/kg. Cuando se administra por vía intravenosa a través de una infusión, la dosificación puede depender de la velocidad de infusión en la que se administra una formulación IV. En general, la dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la afección, el trastorno o la enfermedad individual o la gravedad de lo que se trata. Un médico, farmacólogo, doctor o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o

inhibir el avance del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación que se mencionan anteriormente se pueden demostrar en ensayos in vitro e in vivo mediante el uso beneficioso de mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, mono u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo, ya sea por vía enteral, parenteral, de manera beneficiosa por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre alrededor de 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares.

10 TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varios estados de enfermedad o afecciones. El o los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos se pueden administrar simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación independientes) o secuencialmente.

Es posible administrar dos o más compuestos de forma simultánea, concurrente o secuencial. De manera adicional, la administración simultánea se puede llevar a cabo al mezclar los compuestos antes de su administración o al administrar los compuestos en el mismo momento, pero en sitios anatómicos diferentes o mediante el uso de vías de administración diferentes.

Las frases «administración concurrente», «administración conjunta», «administración simultánea» y «administrado de forma simultánea» significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de IRAK tal como se proporciona en el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar de forma secuencial o simultánea, en formas de dosificación independientes o combinadas en una forma de dosificación única. Por consiguiente, la presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con

uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las expresiones «administrado en combinación» o «terapia de combinación» significan que un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de forma concurrente al mamífero en tratamiento. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de forma secuencial en cualquier orden en momentos diferentes. Por lo tanto, cada componente se puede administrar de forma independiente, pero lo suficientemente cercanos entre sí como para proveer el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, los métodos de prevención y tratamiento descritos en la presente incluyen el uso de agentes de combinación.

Los agentes de combinación se administran a un mamífero, lo que incluye un ser humano, en una cantidad terapéuticamente eficaz. La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar la enfermedad o afección deseadas, por ejemplo, afección inflamatoria, tal como lupus eritematoso sistémico. Ver también, T. Koutsokeras y T. Healy, «Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis», Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(3), 173-174, por los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de lupus.

En particular, se contempla que es posible administrar los compuestos de la invención con los siguientes agentes terapéuticos: Los ejemplos de agentes con los que es posible combinar las combinaciones de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para HIV, tal como ritonavir; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para el tratamiento de esclerosis múltiple (MS) tales como Tecfidera® y beta interferón (por ej., Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueadores de T F, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes de inmunomodulación e inmunosupresión tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetil micofenolato, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores del canal iónico, riluzol y agentes contra el Parkinson; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como beta bloqueadores, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los

canales de calcio y estatinas; agentes para el tratamiento de afecciones del hígado tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes que prolongan o mejoran la farmacocinética, tales como

5 inhibidores de citocromo P450 (es decir, inhibidores de la degradación metabólica) e inhibidores de CYP3 A4 (por ejemplo, ketokenozol y ritonavir), y agentes para el tratamiento de desórdenes de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

En determinadas modalidades, las terapias de combinación de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de estas, se administran en combinación con un

10 anticuerpo monoclonal o un ARNip terapéutico.

Dichos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una terapia de combinación provista, como parte de un régimen de dosificación múltiple. De manera alternativa, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados con un compuesto de esta invención en una composición única. Si se administran

15 como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden proporcionar simultáneamente, secuencialmente o con un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de las cinco horas de distancia entre sí.

DEFINICIONES

20 Tal como se utilizan en la presente, los términos «paciente», «sujeto» e «individuo» se pueden utilizar de manera intercambiable y se refieren a un ser humano o mamífero no humano. El término incluye mamíferos, tales como seres humanos. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también hace referencia, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros,

25 gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En determinadas modalidades, el sujeto es un primate. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

Tal como se utilizan en la presente, «inhibir», «inhibición» o «que inhibe» hacen referencia a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad dado, o a una reducción significativa en la actividad de referencia de un proceso o actividad biológica.

30 Tal como se usan en la presente, las expresiones «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno hacen referencia al control y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o las complicaciones, aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección

o trastorno.

Tal como se usa en la presente, la expresión «accidente cerebrovascular» tiene el significado que normalmente se acepta en la técnica. El término puede hacer referencia, en sentido amplio, al desarrollo de déficits neurológicos asociados al flujo sanguíneo alterado
5 independientemente de la causa. Las posibles causas incluyen, de modo no taxativo, trombosis, hemorragia y embolia. La expresión «accidente cerebrovascular isquémico» hace referencia, más específicamente, a un tipo de accidente cerebrovascular de alcance limitado y causado por un bloqueo del flujo sanguíneo.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho tratamiento
10 beneficiaría biológicamente, médicamente o en cuanto a calidad de vida a dicho sujeto (preferentemente, un ser humano).

Tal como se usa en la presente, la expresión «administrar de forma conjunta» hace referencia a la presencia de dos agentes activos en la sangre de un individuo. Los agentes activos que se administran de forma conjunta se pueden administrar de forma concurrente
15 o secuencial.

Las expresiones «terapia de combinación», «en combinación con» o «combinación farmacéutica» hacen referencia a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descritos en la presente descripción. Dicha administración comprende la administración conjunta de estos agentes terapéuticos en una
20 forma sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula única con una relación fija de ingredientes activos. De manera alternativa, dicha administración abarca la administración conjunta en envases múltiples o independientes (por ejemplo, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. Los polvos y/o líquidos se pueden reconstituir o diluir hasta una dosis deseada antes de la administración. Además, dicha administración también abarca el
25 uso de cada tipo de agente terapéutico administrado antes, de forma concurrente o secuencial uno con respecto al otro sin límites de tiempo específicos. En cada caso, el régimen de tratamiento proporciona efectos beneficiosos de la combinación de fármacos para tratar las afecciones o trastornos descritos en la presente.

Tal como se usa en la presente, la expresión «opcionalmente sustituido» se usa de manera
30 intercambiable con la expresión «sustituido o no sustituido». En general, la expresión «opcionalmente sustituido» hace referencia al remplazo de radicales de hidrógeno en una estructura determinada con el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se describen en las definiciones y en la descripción de los compuestos y los ejemplos de estos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido

puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente que se selecciona de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cualquier posición.

- 5 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquilo C₁₋₅» hace referencia a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado, totalmente saturado, de 1 a 5 átomos de carbono. Las expresiones «alquilo C₁₋₄», «alquilo C₁₋₃» y «alquilo C₁₋₂» se deben interpretar en consecuencia. Los ejemplos representativos de «alquilo C₁₋₅» incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo y neopentilo. De manera similar, la parte de alquilo (es decir, el resto alquilo) de un alcoxi tiene la misma definición que anteriormente. Cuando se indica que está «opcionalmente sustituido», el alcano radical o resto alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (generalmente, uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes de halógeno, tal como percloro o perfluoroalquilos). «Alquilo sustituido con halo» hace referencia a un grupo alquilo con al menos una sustitución de halógeno.

- Tal como se usa en la presente, la expresión «alcoxi C₁₋₄» hace referencia a un resto alquilo ramificado o no ramificado completamente saturado unido a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo --O-- alquilo C₁₋₄ en donde alquilo C₁₋₄ es tal como se define en la presente). Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi y similares. Preferentemente, los grupos alcoxi tienen alrededor de 1-4 carbonos, más preferentemente, alrededor de 1-2 carbonos. La expresión «alcoxi C₁₋₂» se debe interpretar en consecuencia.

- Tal como se usa en la presente, el término «alcoxi C₁₋₄ -alquilo C₁₋₄» hace referencia a un grupo alquilo C₁₋₄ tal como se definió en la presente, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno se encuentra remplazado con un alcoxi C₁₋₄. El grupo alcoxi C₁₋₄ -alquilo C₁₋₄ se conecta a través del resto de la molécula descrita en la presente mediante el grupo alquilo. «Halógeno» o «halo» puede ser flúor, cloro, bromo o yodo (los halógenos preferidos como sustituyentes son flúor y cloro).

- 30 Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilo C₁₋₄ sustituido con halo» o «halo-alquilo C₁₋₄» hace referencia a un grupo alquilo C₁₋₄, tal como se define en la presente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halo. El grupo halo-alquilo C₁₋₄ puede ser monohalo-alquilo C₁₋₄, dihalo-alquilo C₁₋₄ o polihalo-alquilo C₁₋₄ que incluye perhalo-alquilo C₁₋₄. Un monohalo-alquilo C₁₋₄ puede tener un yodo, bromo, cloro o

flúor en el grupo alquilo. Los grupos dihalo-alquilo C₁₋₄ y polihalo-alquilo C₁₋₄ pueden tener dos o más de átomos halo iguales o una combinación de grupos halo diferentes en el alquilo. Usualmente, el polihalo-alquilo C₁₋₄ contiene hasta 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 grupos halo. Los ejemplos no taxativos de halo-alquilo C₁₋₄ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 5 clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhalo-alquilo C₁₋₄ hace referencia a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo.

10 Tal como se usa en la presente, la expresión «alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo» o «halo-alcoxi C₁₋₄» hace referencia al grupo alcoxi C₁₋₄, tal como se define en la presente anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halo. Los ejemplos no taxativos de alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, difluoroetoxi, difluoropropoxi, dicloroetoxi y dicloropropoxi y similares.

15 Tal como se usan en la presente, los términos «hidroxilo» o «hidroxi» hacen referencia al grupo -OH.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo» hace referencia a un grupo alquilo C₁₋₄, tal como se define en la presente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de hidroxilo. El grupo alquilo C₁₋₄ 20 sustituido con hidroxilo puede ser monohidroxi-alquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄ que incluye perhidroxialquilo C₁₋₄. Un monohidroxi-alquilo C₁₋₄ puede tener un grupo hidroxilo en el grupo alquilo. Los grupos dihidroxialquilo C₁₋₄ y polihidroxi-alquilo C₁₋₄ pueden tener dos o más de grupos hidroxilo iguales o una combinación de grupos hidroxilo diferentes en el alquilo. Usualmente, el grupo polihidroxi-alquilo C₁₋₄ contiene hasta 9, 8, 7, 25 6, 5, 4, 3 o 2 grupos hidroxilo. Los ejemplos no taxativos de alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo incluyen hidroximetilo, dihidroximetilo, pentahidroxi-etilo, dihidroxietilo y dihidroxipropilo. Un grupo perhidroxialquilo C₁₋₄ hace referencia a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de hidroxilo.

El término «oxo» (=O) hace referencia a un átomo de oxígeno conectado a un átomo de 30 carbono o azufre mediante un enlace doble. Los ejemplos incluyen grupos carbonilo, sulfinilo o sulfonilo (--C(O)--, --S(O)-- o --S(O)₂--) tales como, un grupo cetona, aldehído, o parte de un ácido, éster, amida, lactona o lactama y similares.

La expresión «arilo o arilo C₆₋₁₀» hace referencia a restos carbocíclicos aromáticos de 6 a 10 miembros con un sistema de anillo único (por ejemplo, fenilo) o fusionado (por ejemplo,

naftaleno). Un grupo arilo típico es el grupo fenilo.

El término «anillo carbocíclico completa o parcialmente saturado» hace referencia a un anillo hidrocarburo no aromático que se encuentra parcial o completamente saturado y puede existir como un anillo individual, anillo bicíclico (incluidos anillos carbocíclicos puenteados, fusionados o espiral) o un anillo espiral. Salvo que se indique lo contrario, el anillo carbocíclico contiene generalmente miembros de 4 a 7 anillos.

La expresión «cicloalquilo C₃₋₆» hace referencia a un anillo carbocíclico que se encuentra completamente saturado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

Las expresiones «heterociclo de 4 a 7 miembros» o «heterociclo C₄₋₇» hace referencia a un anillo monocíclico que se encuentra completamente saturado que tiene de 4 a 7 átomos de anillo que contienen de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados de forma independiente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Un grupo «heterociclo C₄₋₇» incluye oxtanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, oxatolanilo, ditiolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo 1,1 dióxido, tetrahidro-tiopirano 1,1-dióxido, 1,4-diazepanilo. En algunas modalidades, un grupo «heterociclo C₄₋₇» contiene al menos un átomo anular de oxígeno. En algunas modalidades, un grupo «heterociclo C₄₋₇» se selecciona de oxtanilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxanilo y tetrahidropiranilo.

Las expresiones «heterociclo completamente o parcialmente saturado» o «heterociclo de 4 a 7 miembros completamente o parcialmente saturado» hacen referencias a un anillo no aromático que se encuentra parcial o completamente saturado y puede existir como un anillo único, anillo bicíclico (que incluye anillos heterocíclicos fusionados) o un anillo espiral. Salvo que se especifique de otra manera, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos) seleccionados de forma independiente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en donde el anillo heterocíclico se encuentra fusionado a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo).

Tal como se usa en la presente, la expresión «espiral» o «sistema de anillo heterobicíclico de 5 a 10 miembros espiro» significa un sistema de dos anillos en donde ambos anillos comparten un átomo común. Los ejemplos de anillos espirales incluyen oxaespiro[2.4]heptanilo, 5-oxaespiro[2.4]heptanilo, 4-oxaespiro[2.4]heptano, 4-oxaespiro[2.5]octanilo, 6-oxaespiro[2.5]octanil, oxaespiro[2.5]octanilo,

oxaesp[iro[3.4]octanilo, oxaesp[iro[biciclo[2.1.1]hexano-2,3'-oxetan]-1-ilo, oxaesp[iro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutan]-7-ilo, 2,6-diazasp[iro[3.3]heptanilo, -oxa-6-azasp[iro[3.3]heptano, 2,2,6-diazasp[iro[3.3]heptano, 3-azasp[iro[5.5]undecanilo, 3,9-diazasp[iro[5.5]undecanilo, 7-azasp[iro[3.5]nonano, 2,6-diazasp[iro[3.4]octano, 8-azasp[iro[4.5]decano, 1,6-diazasp[iro[3.3]heptano, 5-azasp[iro[2.5]octano, 4,7-diazasp[iro[2.5]octano, 5-oxa-2-azasp[iro[3.4]octano, 6-oxa-1-azasp[iro[3.3]heptano, 3-azasp[iro[5.5]undecanilo, 3,9-diazasp[iro[5.5]undecanilo, y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión «cicloalquilo de 3 a 8 miembros espiro» significa un sistema de dos anillos en donde ambos anillos comparten un átomo de carbono común.

Los ejemplos de anillos cicloalquilo de 3-8 miembros espiro incluyen espiro[2.5]octano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[3.4]octano y similares.

Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, 1H-dihidroimidazolilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidínilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, y similares.

Las expresiones «heterociclo fusionado» o «sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 7 a 10 miembros» o «sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros» hacen referencia a dos sistemas anulares que comparten dos átomos anulares adyacentes y al menos uno de los anillos anulares contiene un átomo anular que es un heteroátomo seleccionado de O, N y S. Los ejemplos de heterociclos fusionados incluyen grupos completamente o parcialmente saturados, tal como 1,3-dihidroisobenzofurano, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 2-oxabicyclo[2.1.0]pentano, indolin-2-ona, 2,3-dihidrobenzofurano, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, cromano, isocromano, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 1H-pirazol, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano o 3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en donde el anillo heterocíclico se encuentra fusionado a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-

tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina y similares. En algunas modalidades, el «sistema anular heterobicíclico fusionado de 7 a 10 miembros» es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10, como pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirazolo[1,5-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, isotiazolo[4,3-b]piridina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, imidazo[1,2-b]piridazina, tieno[2,3-b]pirazina, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]tiazol, 1,6-naftiridina y 1,5-naftiridina.

Según su uso en la presente, el término «sistema anular bicíclico fusionado de 7 a 10 miembros» hace referencia a un resto carbocíclico de 7 a 10 miembros conectado en dos átomos anulares no adyacentes del carbociclo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, (1S,5R)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano y 2,3-dihidro-1H-indeno).

Tal como se usa en la presente, la expresión «anillo carbocíclico puenteado» hace referencia a un resto cíclico de 5 a 10 miembros conectado en dos átomos de anillo no adyacentes del carbociclo (por ejemplo, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo [2.2.1] heptano y biciclo [3.2.1] octano).

Tal como se usa en la presente, la expresión «anillo heterocíclico puenteado» hace referencia a un resto heterocíclico de 5 a 10 miembros conectado en dos átomos de anillo no adyacentes del heterociclo que contiene al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) en un sistema de anillo cíclico de 5 a 10 miembros. Los ejemplos del «anillo heterocíclico puenteado» incluyen, de modo no taxativo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.2]octano, 8-oxabiciclo[3.2.1]octano y 2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octano.

El término «heteroarilo» hace referencia a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) en un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, y similares) en un sistema de anillo aromático de 9 a 10 miembros (por ejemplo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinoxalinilo y similares).

El término «heteroarilo de 5 a 6 miembros» o «heteroarilo C₅₋₆» hace referencia a un resto aromático que contiene al menos un heteroátomo (p. ej., oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) en un sistema anular aromático monocíclico de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado de pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo y tiazolilo. En algunas modalidades, un heteroarilo de 5 a 6

miembros se seleccionó de piridinilo, pirimidinilo, 2H-1,2,3-triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirazolilo y tienilo.

Los términos «heteroarilo de 9 a 10 miembros» o «heteroarilo C₉₋₁₀» hacen referencia a un resto aromático que contiene al menos un heteroátomo (p. ej., oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) en un sistema anular aromático fusionado de 9 a 10 miembros. En algunas modalidades, un «heteroarilo de 9 a 10 miembros» se selecciona de indolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinoxalinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isotiazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 1,6-naftiridinilo y 1,5-naftiridinilo. En algunas modalidades, un «heteroarilo de 9 a 10 miembros» se selecciona de pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isotiazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 1,6-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo y 2H-indazolilo.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» indica que la sustancia, composición o dosificación debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes comprendidos en una formulación y/o el mamífero que se trata con estos.

Salvo que se especifique de otra manera, la expresión «compuestos de la presente invención» hace referencia a los compuestos de fórmula (I') o (I), así como también a todos los estereoisómeros (los que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, compuestos etiquetados isotópicamente (los que incluyen sustituciones de deuterio) y los restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Cuando un resto se encuentra presente y tiene la capacidad de formar una sal, entonces las sales también se incluyen, en particular, las sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usan en la presente, se entenderá que los términos «un», «una», «el», «la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. Se pretende que el uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las expresiones ilustrativas (por ejemplo, «tal como») que se proporcionan en la presente meramente ilustre mejor la invención, y esto no implica una limitación al alcance de la invención que de otro modo se reivindica.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene un estereocentro y el estereoisómero se encuentra en

la configuración R.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene un estereocentro y el estereoisómero se encuentra en la configuración S.

- 5 En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero se encuentra en la configuración R R.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero se encuentra en la configuración R S.

10

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero se encuentra en la configuración S R.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero se encuentra en la configuración S S.

15

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos, en donde el compuesto tiene uno o dos estereocentros, como una mezcla racémica.

También es posible que los intermedios y los compuestos de la presente invención pueden existir en distintas formas tautoméricas, y todas dichas formas se encuentran comprendidas en el alcance de la invención. Las expresiones «tautómero» o «forma tautomérica» hacen referencia a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones cetoenólicas e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es el resto imidazol, donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

20

25

En una modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I), tal como se define en la presente, en forma libre. En otra modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I), tal como se define en la presente, en forma de sal. En otra modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I), tal como se define en la presente, en forma de sal de adición de ácido. En aun otra modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I) como se define en la presente,

30

en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I), tal como se define en la presente, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre.

5 En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad adicional, la
10 invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Además, los compuestos de la presente invención, lo que incluye sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar inherentemente o
15 por diseño solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (lo que incluye agua). Por lo tanto, se pretende que la invención abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» hace referencia a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (lo que incluye sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son aquellas comúnmente usadas
20 en la técnica farmacéutica, que se conocen por ser inocuas para el destinatario, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término «hidrato» hace referencia al complejo en el que la molécula del solvente es agua.

Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I') o (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden
25 ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I') o (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen pulverización, calentamiento, cosublimación, cofundición o poner los compuestos de fórmula (I') o (I) en solución en contacto con el formador de cocristales en condiciones de
30 cristalización y aislar los cocristales formados de esa manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I') o (I).

Los compuestos de la presente invención, que incluye sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos inherentemente o por diseño.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante vías sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos muy conocidos en la técnica química, particularmente en virtud de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida están disponibles de manera general a través de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich o se preparan fácilmente mediante el uso de métodos muy conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., se preparan mediante métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, «Reagents for Organic Synthesis», tomos 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos los suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea de Beilstein)).

La reducción, oxidación u otra funcionalización de compuestos de fórmula (I) adicional opcional, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos que conocen los expertos en la técnica. Conforme al alcance de este texto, únicamente se designa «grupo protector» un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante dichos grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en bibliografía de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en The Peptides; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en «Methoden der organischen Chemie» (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4.^a edición, tomo 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 y en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, «Aminosäuren, Peptide, Proteine» (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis o, de manera alternativa, en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo que forma sales se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera usual, por ejemplo, al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales se pueden convertir en los compuestos libres

de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de adición de ácido se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

5 Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes en los isómeros ópticos o geométricos sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

10 En el caso de los compuestos que contienen un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de estas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diastereoméricas. Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas en sus diastereoisómeros individuales en función de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos que son del conocimiento de los expertos en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una
15 mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto activo ópticamente adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), lo cual separa los diastereómeros y convierte (por ejemplo, hidroliza) los diastereoisómeros en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral disponible en el
20 mercado.

La invención también incluye cualquier variante de los procesos de la presente, en los cuales los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

25 Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción que se representan más adelante brindan vías posibles para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Se puede encontrar una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales en la sección de ejemplos que se encuentra más adelante. Si bien los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se discuten a continuación, es posible sustituir fácilmente otros materiales de partida y reactivos para
30 proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados con los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente en virtud de la presente descripción utilizando química convencional conocida por los expertos en la técnica.

MÉTODOS GENERALES

Se analizaron o se purificaron los compuestos de los ejemplos de acuerdo con uno de los métodos de purificación a los que se hace referencia más adelante, a menos que se describa de otra forma.

En los casos en los que se usa TLC preparativa o cromatografía en gel de sílice, un experto en la técnica podría seleccionar cualquier combinación de solventes para purificar el compuesto deseado. La cromatografía en columna de gel de sílice se llevó a cabo con gel de sílice 20–40 μ M (tamaño de partícula), 250–400 mesh o 400– 632 mesh con Teledyne ISCO Combiflash RF o Grace Reveleris X2 con sistemas de purificación ELSD o nitrógeno presurizado (~10-15 psi) para guiar el solvente a través de la columna (cromatografía ultrarrápida).

En donde se usó una columna de SCX, las condiciones de elución son MeOH seguido de amoníaco metanólico.

Salvo cuando se indique lo contrario, las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. En los casos indicados, se concentraron las soluciones y mezclas de reacción mediante evaporación giratoria al vacío.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Se registraron datos de ESI-MS (también mencionada en la presente como «MS») con HPLC Waters System (HPLC Acquity y un espectrómetro de masas Micromass ZQ). Todas las masas informadas son m/z de los iones originales protonados, a menos que se indique lo contrario.

LC/MS:

Se disuelve una mezcla en un solvente adecuado tal como MeCN, dimetilsulfóxido (DMSO) o MeOH, y se inyecta directamente en la columna con un dispositivo de preparación de muestras automático. El análisis usó uno de los métodos siguientes: (1) método ácido (tandas de 1,5, 2, 3,5, 4 o 7 minutos, vea más detalles en la sección sobre LCMS ácida que se encuentra más adelante y la cual se lleva a cabo en BEH de UPLC Waters Acquity, serie 2010 Shimadzu o Shimadzu 2020. (Ionización de MS: ESI) equipado con una columna C18 (2,1 mm $\times$ 30 mm, 3,0 mm o 2,1 mm $\times$ 50 mm, C18, 1,7 μ m), elución con 1,5 mL/4 L de ácido trifluoroacético (TFA) en agua (solvente A) y 0,75 mL/4 L de TFA en MeCN (solvente B) o (2) método básico (3, 3,5, tandas de 7 minutos, vea detalles adicionales en la sección de LCMS básica que se encuentra más adelante: se lleva a cabo en BEH de UPLC de Waters

Acquity o serie 2020 Shimadzu (ionización MS: ESI), equipado con una columna XBridge Shield RP18 de 5 μm (2,1 mm x 30 mm, 3,0 mm i.d.) o una columna 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 μm , con elución con 2 mL/4 L de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ en agua (solvente A) y MeCN (solvente B).

La invención también incluye cualquier variante de los procesos de la presente, en los cuales los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

HPLC analítica

10 HPLC ácida: Se llevó a cabo en un instrumento Shimadza 20A con una columna ultimate C18 3,0 x 50 mm, 3 μm que eluye con 2,75 mL/4L de TFA en agua (solvente A) y 2,5 mL/4L de TFA en acetonitrilo (solvente B) mediante los siguientes métodos:

Método A: uso del siguiente gradiente de elución 0 % - 60 % (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 mL/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10 % - 80 % (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 mL/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm.

20 Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 % - 90 % (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 mL/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm.

HPLC básica: Se llevó a cabo en un instrumento Shimadza 20A con una columna Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2,1 x 50 mm que eluye con 2 mL/4 L de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ en agua (solvente A) y acetonitrilo (solvente B), mediante los siguientes métodos:

25 Método D: con el siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (solvente B) durante 4,0 minutos y se mantiene en 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 mL/minutos.

Método E: con el siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (solvente B) durante 4,0 minutos y se mantiene en 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 mL/minutos.

30 Método F: con el siguiente gradiente de elución 30 %-90 % (solvente B) durante 4,0 minutos y se mantiene en 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 mL/minutos.

LCMS analítica

LCMS ácida: Se lleva a cabo en un instrumento Shimadza serie 2010, Shimadza serie 2020 o Waters Acquity UPLC BEH. (Ionización de MS: ESI), equipado con una columna C18 (2,1

mm x 30 mm, 3,0 mm o 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 μ m), que eluye con 1,5 mL/4L de TFA en agua (solvente A) y 0,75 mL/4L de TFA en acetonitrilo (solvente B) con los métodos a continuación:

Métodos de 1,5 minutos:

- 5 Método general: con el siguiente gradiente de elución 5 %-95 % (solvente B) durante 0,7 minutos y se mantiene en 95 % durante 0,4 minutos a una velocidad de flujo de 1,5 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Métodos de 2 minutos:

- 10 Método A: con el siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (solvente B) durante 0,9 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (solvente B) durante 0,9 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

- 15 Método C: con el siguiente gradiente de elución 30 %-90 % (solvente B) durante 0,9 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método de 3,5 minutos:

- 20 Condiciones iniciales, solvente A-95 %: solvente B-5 %; mantener a inicial de 0,0-0,1 min; aumento lineal a solvente A-5 %: solvente B-95 % entre 0,1-3,25 min; mantener a solvente A-5 %: solvente B-95 % entre 3,25-3,5 min. Conjunto de diodos/detección MS.

Métodos de 4 minutos:

- 25 Método A: con el siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (solvente B) durante 3 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (solvente B) durante 3 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

- 30 Método C: con el siguiente gradiente de elución 30 %-90 % (solvente B) durante 3 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Métodos de 7 minutos:

Método A: con el siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (solvente B) durante 6 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos.

Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

- 5 Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 %-90 % (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

- 10 LCMS básica: Se lleva a cabo en un instrumento Shimadza serie 2020 o Waters Acquity UPLC BEH (ionización MS: ESI), equipado con una columna XBridge Shield RP18, 5µm (2,1 mm x 30 mm, 3,0 mm i.d.) o 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 µm, que eluye con 2 mL/4L de NH₃•H₂O en agua (solvente A) y acetonitrilo (solvente B) con los métodos a continuación:

Métodos de 3 minutos:

- 15 Método A: con el siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (solvente B) durante 2 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (solvente B) durante 2 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

- 20 Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 % - 90 % (solvente B) en 2 minutos y mantener al 60 % durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método de 3,5 minutos:

- 25 Condiciones iniciales, solvente A-95 %: solvente B-5 %; mantener a inicial de 0,0-0,1 min; aumento lineal a solvente A-5 %: solvente B-95 % entre 0,1-3,25 min; mantener a solvente A-5 %: solvente B-95 % entre 3,25-3,5 min. Conjunto de diodos/detección MS.

Métodos de 7 minutos:

- 30 Método A: con el siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (solvente B) durante 6 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (solvente B) durante 6 minutos y se mantiene en 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 % - 90 % (solvente B) en 6 minutos y

mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Separación analítica mediante SFC

- 5 Instrumento: SFC analítica UPC2 Waters (SFC-H). Columna: ChiralCel OJ, 150×4,6 mm I.D., 3 µm. Fase móvil: A: CO₂ y B: etanol (DEA 0,05 %). Gradiente: B 40 %. Velocidad de flujo: 2,5 mL/min. Contrapresión: 100 bar. Temperatura de columna: 35 °C. Longitud de onda: 220 nm

10 Purificación con HPLC preparativa

Método general: Se llevó a cabo una HPLC preparativa en un Gilson UV/VIS-156 con detección UV a 220/254 nm de extracción automática Gilson 281.

Condición ácida: Se usaron dos sistemas de clasificación ácidos: ácido clorhídrico y ácido fórmico.

- 15 Método A: Ácido clorhídrico: YMC-Actus Triart C18 150 x 30 mm x 5 µm, gradiente utilizado 0-100 % de acetonitrilo con agua y el ácido correspondiente (HCl 0,05 %).

Método B: Ácido fórmico: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm, gradiente utilizado 0-100 % de acetonitrilo con agua y el ácido correspondiente (ácido fórmico 0,225 %). Se optimizó la forma del gradiente para separaciones individuales.

- 20 Condición neutra: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm, gradiente utilizado 0-100 % (agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN). Se optimizó la forma de gradiente para separaciones individuales.
Condición básica: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10 µm, gradiente utilizado 0-100 % de agua (NH₃H₂O 0,04 % + NH₄HCO₃ 10mM)-acetonitrilo. Se optimizó la forma de gradiente para separaciones individuales.

25

Condiciones de HPLC preparativa

Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm; 4 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H₂O

- 30 Modificador: HCO₂H al 0,225 %

Gradiente (% orgánico): 0-100 % optimizado para cada ejemplo

Columna: Sunfire C18 100 x 19 mm, 5 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H₂O

Modificador: TFA al 0,1 %

Gradiente (% orgánico): 5-95 % optimizado para cada ejemplo.

5 Columna: Sunfire C18 100 x 19 mm, 5 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H₂O

Gradiente (% orgánico): 5-95 % optimizado para cada ejemplo.

10 Columna: XBridge C18 100 x 19 mm; 5 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H₂O

Modificador: NH₄OH al 0,1 %

Gradiente (% orgánico): 0-100 % optimizado para cada ejemplo.

15

Columna: XSelect C18 50 x 30 mm; 5 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H₂O

Modificador: NH₄OH al 0,1 %

20 Gradiente (% orgánico): 0-100 % optimizado para cada ejemplo.

Detectores: Gilson UV/VIS-156 con detección UV a 220/254 nm, recolección automática Gilson 281, con métodos ácidos, básicos y neutros. En el caso de recolección de picos por masa, se usó un detector de masa ACQUITY QDa (Waters Corporation).

25

Purificación con SFC preparativa

Instrumento: SFC preparativa MG III (SFC-1). Columna: ChiralCel OJ, 250×30 mm I.D., 5 µm. Fase móvil: A: CO₂ y B: etanol (NH₃H₂O al 0,1 %). Gradiente: B 50 %. Velocidad de flujo: 40 mL/min. Contrapresión: 100 bar. Temperatura de columna: 38 °C. Longitud de onda: 220 nm. Extensión de ciclo: ~8 min.

30

Columna: Chiralpak AD-H; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 40 % (EtOH + DEA al 0,1 %)/CO₂

Columna: Chiralpak IA; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 40 % (MeOH + DEA al 0,1 %)/CO₂

Columna: Chiralpak IB; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 40 % (EtOH + DEA al 0,1 %)/CO₂

Columna: Chiralpak AD-H; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 40 % (EtOH + NH₄OH al 0,1 %)/CO₂

Columna: Chiralpak OJ-H; 250 mm x 30 mm, 5 μ m; 30 % (EtOH + NH₄OH al 0,1 %)/CO₂

Columna: Chiralpak OD; 250 mm x 30 mm, 5 μ m; 35 % (EtOH + NH₄OH al 0,1 %)/CO₂

¹H-NMR

- 5 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H fueron coherentes en todos los casos con las estructuras propuestas. Los espectros de RMN de ¹H se registraron en dispositivos Bruker Avance III HD 500 MHz, Bruker Avance III 500 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, Varian-400 VNMRs o Varian-400 MR. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se expresan como partes por millón con respecto a tetrametilsilano (para ¹H-RMN) con abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales. Por ejemplo, s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; m, multiplete; br, amplio. Las siguientes abreviaturas se han utilizado para solventes comunes: CDCl₃, cloroformo deuterado; DMSO-d₆, hexadeuterodimetilsulfóxido; y MeOH-d₄, metanol deuterado. En los casos en los que es adecuado, es posible registrar tautómeros en los datos de RMN y algunos protones intercambiables pueden no ser visibles.
- 15 Usualmente, es posible preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los esquemas que se brindan más adelante. En los ejemplos siguientes se ilustra la invención sin limitar su alcance. A continuación, se describen métodos para preparar dichos compuestos.

20

Abreviaturas:

Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica o las que se indican a continuación:

AcOH significa ácido acético;	Min: minutos
Ac. significa acuoso;	m/z: relación entre masa y carga
Ar significa argón;	Bn significa bencilo;
BINAP significa (±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno;	Boc significa <i>terc</i> -butoxicarbonilo;
LC y LCMS: cromatografía líquida y cromatografía líquida acoplada con espectrometría de	MeOH: metanol

masas	
br significa amplio;	Br ₂ significa bromo;
nBuOH significa n-butanol;	
tBuOH significa terc-butanol;	n-BuLi significa n-butil-litio;
HRMS: espectrometría de masas de alta resolución	Pd ₂ (dba) ₃ significa Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
	CaCl ₂ significa cloruro de calcio;
°C significa grados Celsius;	CHCl ₃ significa cloroformo;
CDCl ₃ significa cloroformo deuterado;	CDI significa 1,1'-carbonildiimidazol;
ESI: ionización por electropulverización	
CO significa monóxido de carbono;	(COCl) ₂ significa cloruro de oxalilo;
Cs ₂ CO ₃ significa carbonato de cesio;	δ significa desplazamiento químico;
d significa doblete;	dd significa doble doblete;
DABAL-Me ₃ significa aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;	DMSO-d ₆ significa sulfóxido de hexadeuterodimetilo;
DCM: diclorometano	DMF: dimetilformamida
DBU significa 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	DMAP significa 4-(dimetilamino)piridina
DMSO significa dimetilsulfóxido;	DPPA significa fifenilfosforilazida;
Et significa etilo;	
Et ₂ O significa éter;	EtOAc significa acetato de etilo;
EtOH: etanol	FA significa ácido fórmico;
Eq. significa equivalente;	g significa gramo;
HATU significa	HBr significa bromuro de hidrógeno;

hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio	
Na ₂ SO ₄ : sulfato de sodio	Pd(OAc) ₂ : acetato de paladio(II)
HCl significa ácido clorhídrico;	HCO ₂ H significa ácido fórmico;
¹ HNMR significa resonancia magnética nuclear de protones;	HOAt significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
H ₂ O significa agua;	
DIPEA significa diisopropiletilamina;	SCX: absorbente de intercambio catiónico fuerte, reactivo de purificación de fase sólida
T3P significa solución de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфоринано-2,4,6-trióxido	N ₂ o N ₂ etilamina nitrógeno
HPLC significa cromatografía líquida a presión elevada;	h significa hora;
K ₂ CO ₃ significa carbonato de potasio;	mL significa mililitros;
KHSO ₄ significa bisulfato de potasio;	min significa minutos;
KI significa yoduro de potasio;	mmol significa milimol;
KOH significa hidróxido de potasio;	Reactivo de Mukaiyama significa 2-cloro-1-metilpiridinio yoduro;
L significa litro;	MTBE significa éter metílico de terc-butilo;
LCMS significa cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas;	M/V significa relación entre masa y volumen;
LiBr significa bromuro de litio;	IPA significa alcohol isopropílico;
LiOH significa hidróxido de litio;	Na significa yoduro de sodio; NaBH ₃ CN significa cianoborohidruro de

	sodio;
m significa multiplete;	MsCl significa cloruro de metanosulfonilo;
NaBH ₄ significa borohidruro de sodio	NCS significa N-clorosuccinimida
M significa molar;	Na ₂ CO ₃ significa carbonato de sodio;
Me significa metilo;	NaH significa hidruro de sodio;
MeCN significa acetonitrilo;	NaHCO ₃ significa bicarbonato de sodio;
MeOH significa metanol;	NaI significa yoduro de sodio;
MeOH-d ₄ metanol deuterado;	NaOH significa hidróxido de sodio;
mg significa miligramo;	Na ₂ SO ₄ significa sulfato de sodio;
MgSO ₄ significa sulfato de magnesio;	NH ₃ significa amoníaco;
MS m/z significa pico de espectro de masas; NH ₄ HCO ₃ significa bicarbonato de amonio;	NH ₄ Cl significa cloruro de amonio; NH ₄ OH significa hidróxido de amonio;
OMs significa mesilato;	PE significa éter de petróleo;
P(n-Bu) ₃ significa Tri-n-butilfosfina;	Psi significa libras por pulgada cuadrada;
Pd(OAc) ₂ acetato de paladio;	Pd(dppf)Cl ₂ significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II);
Pd(PPh ₃) ₄ significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0);	PrCN significa butironitrilo;
q significa cuarteto;	ta significa temperatura ambiente;
s significa singlete;	sat. significa saturado;
SFC significa cromatografía de fluidos supercríticos;	sol. significa solución;
SOCl ₂ significa cloruro de	

tionilo;	
STAB significa triacetoxiborohidruro de sodio;	t significa triplete;
TFA significa ácido trifluoroacético;	t-BuONa significa <i>terc</i> -butóxido de sodio;
TEA significa trietilamina;	TBDMS significa <i>terc</i> -butildimetilsililo;
TBAF significa fluoruro de tetrabutilamonio;	T3P [®] significa solución de anhídrido propilfosfónico;
TLC significa cromatografía de capa fina;	THF significa tetrahidrofurano;
TMSCHN ₂ significa (trimetilsilil)diazometano;	TMS significa trimetilsililo;
μmol significa micromol;	μL significa microlitros;
Xantphos significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno;	XPhos significa 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo;
BOP: Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio;	HATU: Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio;
Zn(CN) ₂ significa cianuro de zinc;	D ₂ O significa agua deuterada;
	NBS: N-bromosuccinimida;
	ABPR: regulador de contrapresión automático;
MBPR: regulador de contrapresión manual;	DEA: dietilamina;
	MHz significa mega Hertz;
NIS: N-yodosuccinimida;	
NaHMDS: Bis(trimetilsilil)amida	t-BuOK: <i>terc</i> -butóxido de potasio.

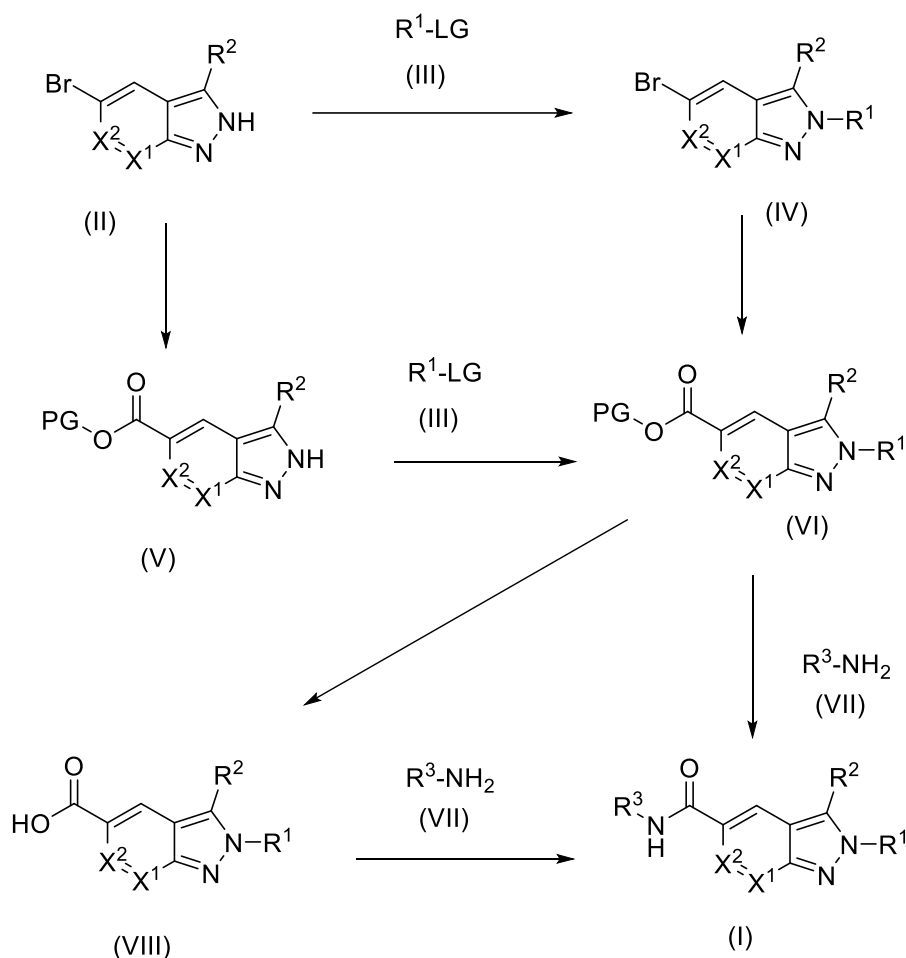
de sodio	
----------	--

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción que se representan más adelante brindan vías posibles para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Se puede encontrar una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales en la sección de ejemplos que se encuentra más adelante. Si bien los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se discuten a continuación, es posible sustituir fácilmente otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados con los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente en virtud de la presente descripción utilizando química convencional conocida por los expertos en la técnica.

ESQUEMAS: Los esquemas 1, 2, 3, 4, 5 y 6 proporcionan posibles vías para producir compuestos de fórmula (I).

Esquema 1:

De acuerdo con un primer proceso, es posible preparar compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII), tal como se ilustra en el esquema 1.



Esquema 1

LG es un grupo saliente, típicamente, es mesilato, tosilato, yodo o bromo.

PG es un grupo protector de ácido carboxílico, típicamente, es alquilo $C_1\text{-}C_4$ o fenilo y, preferentemente, es Me, Et o fenilo.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) mediante una reacción de alquilación en presencia de una base inorgánica adecuada y un solvente aprótico polar adecuado entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y una temperatura elevada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) en presencia de K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en DMF entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $110\text{ }^\circ\text{C}$.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante una reacción de adición del compuesto de fórmula (II) con $R^1\text{CH=CH}_2$, (en donde $R^1\text{CH}_2\text{-CH}_2$ es una entidad que puede transformarse mediante el uso de transformaciones químicas estándar en R^1), en presencia de una base no nucleofílica, tal como DBU en un solvente adecuado, tal como MeCN entre ta y $50\text{ }^\circ\text{C}$, seguido por una transformación química estándar, tal como una reducción de un éster, para proporcionar el compuesto de fórmula

(IV).

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir del bromuro de fórmula (II) mediante una reacción de carbonilación catalizada por paladio, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base orgánica y un alcohol adecuado a una temperatura elevada y una atmósfera de CO. Cuando el PG es metilo o etilo, las condiciones preferidas comprenden la reacción del bromuro de la fórmula (II) en una atmósfera de CO en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(dppf)Cl₂, una base orgánica como TEA en un solvente tal como MeOH o EtOH entre 80 y 100 °C.

De manera alternativa, cuando PG es fenilo, los compuestos de la fórmula (V) pueden prepararse a partir del bromuro de fórmula (II) mediante una reacción catalizada por paladio con formiato de fenilo, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como Pd(OAc)₂ con un ligando a base de fosfina tal como BINAP o XantPhos, una base orgánica tal como N,N-dietiletanamina, en un solvente tal como MeCN entre 80 y 100 °C.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (III) mediante una reacción de alquilación tal como se describió anteriormente, para la preparación de compuestos de fórmula (IV).

De manera alternativa, pueden prepararse compuestos alternativos de fórmula (VI) a partir del bromuro de fórmula (IV) a través de una reacción de carbonilación catalizada por paladio tal como se describió anteriormente, para la preparación de compuestos de fórmula (V).

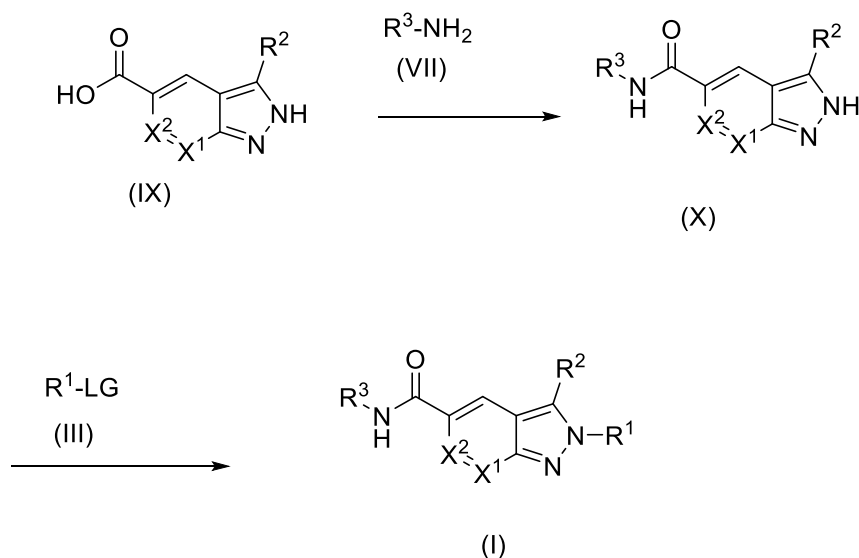
Pueden prepararse compuestos de fórmula (VIII) mediante la hidrólisis del éster de fórmula (VI) en condiciones ácidas o básicas adecuadas en un solvente acuoso adecuado. Las condiciones preferidas comprenden el tratamiento del éster de fórmula (VI) con una base de metal alcalino, tal como LiOH, NaOH o K₂CO₃ en MeOH acuoso y/o THF entre ta y la temperatura de reflujo de la reacción.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante la formación de un enlace amida del ácido de fórmula (VIII) y la amina de fórmula (VII) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado y una base orgánica, opcionalmente, en un solvente aprótico polar adecuado. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del ácido de fórmula (VIII) con la amina de fórmula (VII) en presencia de un agente de acoplamiento, preferentemente, T3P®, CDI, HATU o HOAt, en presencia de una base orgánica adecuada, tal como TEA, DIPEA o piridina, opcionalmente, en un solvente adecuado, tal como DMF, DMSO, EtOAc, dioxano o MeCN entre ta y la temperatura de reflujo de la reacción.

De manera alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) directamente a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante la reacción con la amina de fórmula (VII) en

presencia de DABAL-Me₃, de acuerdo con el método descrito por Novak et ál. (Tet. Lett. 2006, 47, 5767). Las condiciones preferidas comprenden la reacción del éster de fórmula (VI) con la amina de fórmula (VII) en presencia de DABAL-Me₃ en un solvente adecuado tal como THF a ta.

- 5 De acuerdo con un segundo proceso, pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) a partir de compuestos de fórmulas (III), (VII), (IX) y (X), tal como se ilustra en el esquema 2.



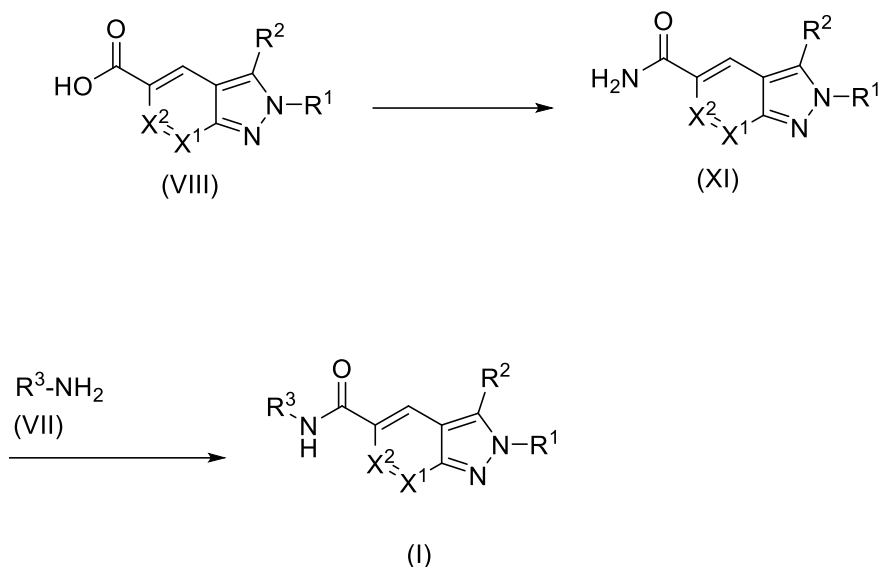
Esquema 2

LG es tal como se define en el Esquema 1.

- 10 El compuesto de fórmula (X) puede prepararse mediante la formación de un enlace amida del ácido de fórmula (IX) y la amina de fórmula (VII) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado y una base orgánica, opcionalmente, en un solvente aprótico polar adecuado, tal como se describió anteriormente en el Esquema 1.

- Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (X) y el
 15 compuesto de fórmula (III) mediante una reacción de alquilación en presencia de una base inorgánica adecuada y un solvente aprótico polar adecuado, tal como se describió anteriormente en el Esquema 1.

De acuerdo con un tercer proceso, pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) a partir de compuestos de fórmulas (VII), (VIII) y (X), tal como se ilustra en el Esquema 3.

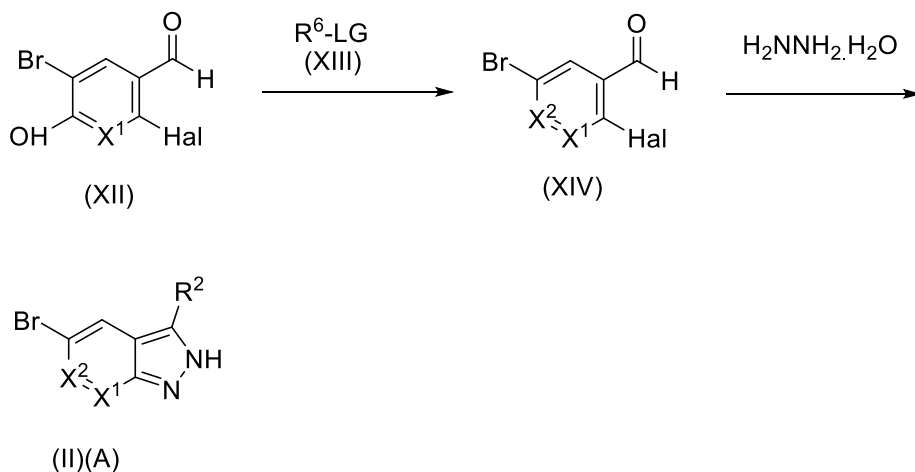


Esquema 3

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse mediante la formación del cloruro ácido del ácido de fórmula (VIII), típicamente, mediante el uso de cloruro de tionilo y DMF en DCM a temperatura ambiente y la formación de amida posterior, mediante reacción con NH_4OH , en un solvente adecuado tal como THF, a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) y el aril-haluro, como un bromuro de arilo o un yoduro de arilo de fórmula (VII) a través de una reacción adecuada de acoplamiento cruzado catalizada por paladio. Las condiciones típicas comprenden una reacción en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como $Pd_2(dba)_3$ con un ligando a base de fosfina tal como XantPhos, una base inorgánica tal como CS_2CO_3 , en un solvente tal como tolueno a alrededor de $110\text{ }^\circ C$.

De acuerdo con un cuarto proceso, pueden prepararse compuestos de Fórmula (II)(A), en donde X_2 es $C-OR^6$, a partir de compuestos de fórmulas (XII), (XIII) y (XIV), tal como se ilustra en el Esquema 4.



Esquema 4

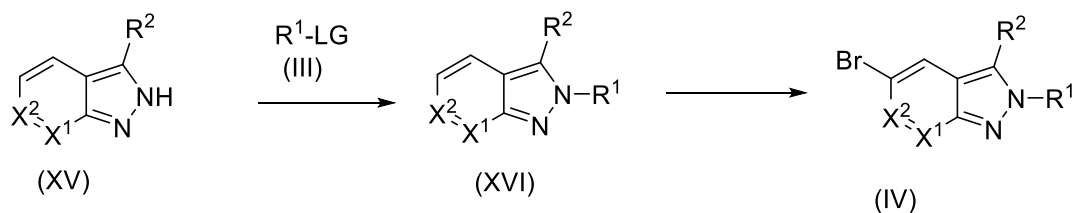
Hal es halógeno, preferentemente, fluoro.

LG es tal como se define en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (XII) y el compuesto de fórmula (XIII) mediante una reacción de alquilación en presencia de una base inorgánica adecuada y un solvente aprótico polar adecuado entre t_a y una temperatura elevada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de fórmula (XII) con el compuesto de fórmula (XIII) en presencia de K_2CO_3 en DMF entre 50 °C y 100 °C.

Los compuestos de fórmula (II)(A) pueden prepararse mediante la condensación del compuesto de fórmula (XIV) con hidrato de hidrazina en presencia de una base inorgánica adecuada tal como K_2CO_3 y un solvente aprótico polar adecuado tal como DMSO a temperatura elevada tal como 100 °C.

De acuerdo con un quinto proceso, pueden prepararse compuestos de Fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmulas (III), (XV) y (XVI), tal como se ilustra en el Esquema 5.

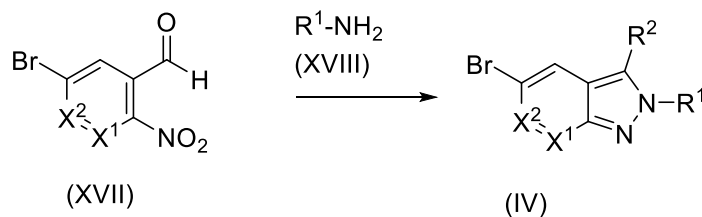


Esquema 5

Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (XV) y el compuesto de fórmula (III) mediante una reacción de alquilación, tal como se describió anteriormente en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (XVI) mediante una reacción de bromación, mediante el uso de Br_2 en condiciones ácidas, típicamente en AcOH, a alrededor de t_a .

De acuerdo con un sexto proceso, pueden prepararse compuestos de Fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmulas (XVII) y (XVIII), tal como se ilustra en el Esquema 6.



Esquema 6

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (XVII)

y la amina de fórmula (XVIII) mediante una reacción de ciclización en condiciones similares a las de Cadogan. Las condiciones típicas comprenden la reacción del aldehído de fórmula (XVII) con la amina de fórmula (XVIII) en presencia de una base orgánica adecuada, tal como TEA en un solvente alcohólico adecuado, tal como isopropanol, a temperatura elevada,

Los compuestos de fórmulas (I), (II), (IV), (V), (VI), (X), (XI), (XVI) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmulas (I), (II), (IV), (V), (VI), (X), (XI), (XVI) mediante transformaciones químicas estándares tales como, por ejemplo, alquilación de un heteroátomo tal como N u O, halogenación, o reducción de un éster mediante el uso de métodos conocidos por los expertos en la técnica.

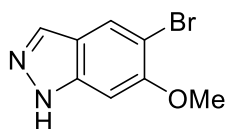
Los compuestos de fórmulas (II), (III), (V), (VII), (IX), (XII), (XIII), (XV), (XVII) y (XVIII) se encuentran comercialmente disponibles y pueden prepararse de forma análoga a los métodos conocidos en la bibliografía o los métodos descritos en la sección experimental que se encuentra más adelante.

Los expertos en la técnica entenderán que puede ser necesario utilizar una estrategia de grupo protector adecuada para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los grupos protectores típicos pueden comprender carbamato y, preferentemente, Boc para la protección de aminas, un TBDMS, PMB o grupo bencilo para la protección de un alcohol primario o secundario, un grupo bencilo, fenilo o alquilo C₁-C₄ para la protección de ácidos carboxílicos o un grupo THP para la protección de indazol o anillos pirazolo[1,5-a]piridina.

Los expertos en la técnica apreciarán que las condiciones experimentales establecidas en los esquemas que siguen a continuación son ilustrativas de las condiciones adecuadas para llevar a cabo las transformaciones que se muestran, y que puede ser necesario o conveniente variar las condiciones precisas empleadas para la preparación del compuesto de fórmula (I). Se apreciará, además, que puede ser necesario o conveniente llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

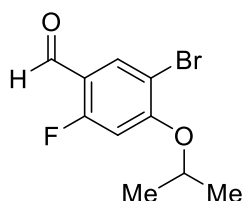
Preparación 1: 5-bromo-6-metoxi-2H-indazol



Se calentó una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 42,9 mmol) en

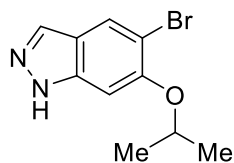
hidrato de hidrazina (52,1 mL, 1,07 mol) a 100 °C durante 8 horas. Se vertió la mezcla de reacción enfriada en agua helada y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para obtener 5-bromo-6-metoxi-2H-indazol, 6,10 g, 62,6 % de rendimiento. LCMS m/z = 227, 229 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,89 (s, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 12,96 (s, 1H).

Preparación 2: 5-bromo-2-fluoro-4-isopropoxibenzaldehído



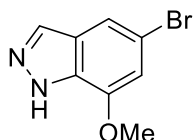
A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (8,00 g, 36,5 mmol) y 2-yodopropano (9,31 g, 54,8 mmol) en DMF (150 mL) se le agregó K_2CO_3 (10,1 g, 73,1 mmol) y la reacción se agitó a 75 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener 5-bromo-2-fluoro-4-isopropoxibenzaldehído (8,70 g, 91,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,44 (d, 6H), 4,60-4,70 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 10,10 (s, 1H).

Preparación 3: 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol



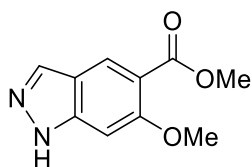
A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-isopropoxibenzaldehído (Preparación 2, 8,70 g, 33,3 mmol) en DMSO (150 mL) se le agregó K_2CO_3 (4,61 g, 33,3 mmol) e hidrato de hidrazina (25,0 g, 500 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con HCl acuoso (15 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema Combiflash®, con elución con PE/EtOAc (75/25) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol (1,50 g, 17,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,44-1,46 (d, 6H), 4,59-4,61 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 9,93 (br s, 1H).

Preparación 4: 5-bromo-7-metoxi-1H-indazol



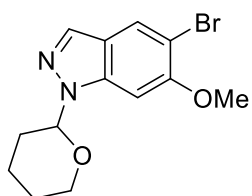
A una solución de 4-bromo-2-metoxi-6-metilanilina (8,00 g, 37,0 mmol) en AcOH (80 mL) y agua (16 mL) se le agregó nitrito de sodio (3,83 g, 55,5 mmol) y la reacción se agitó a 15 °C durante 14 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se neutralizó mediante el uso de NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL x 3) y se extrajo con EtOAc (250 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL x 2), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema Combiflash®, con elución con PE/EtOAc (75/25) para obtener 5-bromo-7-metoxi-1H-indazol (1,70 g, 17 % de rendimiento) como un sólido marrón. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 3,97 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 13,50 (s, 1H).

Preparación 5: 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo



Se disolvieron 5-bromo-6-metoxi-2H-indazol (Preparación 1, 5,50 g, 24,2 mmol), TEA (4,03 mL, 29,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (531 mg, 0,727 mmol) en MeOH seco (100 mL), y la reacción se calentó a 100 °C en 40 atm. con presión de CO durante 16 h. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x50 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para obtener 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo, 4,10 g, 79,6 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 207,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,78 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 13,13 (s, 1H).

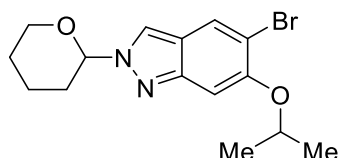
Preparación 6: 5-bromo-6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



A una solución de 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (2,00 g, 8,81 mmol) en DCM (50 mL) se le agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (1,11 g, 13,2 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (335 mg, 1,76 mmol), y la reacción se agitó a 15 °C durante 16 h. La reacción se concentró

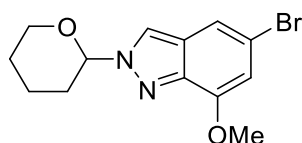
al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema Combiflash®, con elución con PE/EA (75/25) para obtener 5-bromo-6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2,30 g, 82,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,69-1,80 (m, 3H), 2,08-2,10 (m, 1H), 2,16-2,18 (m, 1H), 2,55-2,58 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,99-4,01 (m, 4H), 5,68 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Preparación 7: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol



A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol (Preparación 3, 2,50 g, 9,80 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (1,24 g, 14,70 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (372 mg, 1,96 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema Combiflash®, con elución con PE/EtOAc (75/25) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (2,00 g, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41-1,43 (d, 6H), 1,60-1,80 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,77 -7,87 (m, 2H).

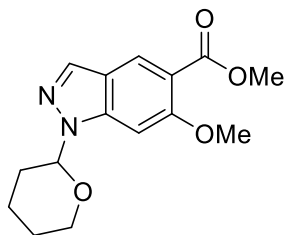
Preparación 8: 5-bromo-7-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol



A una solución de 5-bromo-7-metoxi-2H-indazol (1,70 g, 7,49 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (285 mg, 1,50 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,26 g, 15,0 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 14 h. La reacción se neutralizó mediante el uso de NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL x 2), se extrajo con DCM (40 mL x 3), y las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema Combiflash®, con elución con PE/EtOAc (75/25) para obtener 5-bromo-7-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (1,50 g, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,55-1,58 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 2H), 2,05-2,07 (m, 1H), 2,16-2,18 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,07-4,10 (m, 1H), 6,18 (dd,

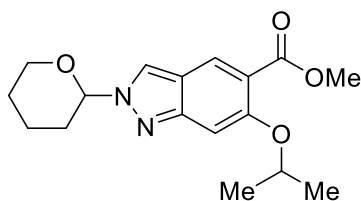
1H), 6,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

Preparación 9: 6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo



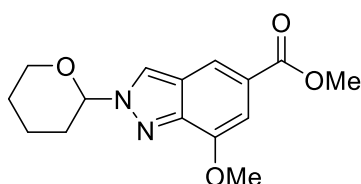
A una solución de 5-bromo-6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Preparación 6, 2,30 g, 7,39 mmol) en MeOH (50 mL) se le agregó TEA (3,74 g, 37,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,08 g, 1,48 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en CO (50 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema Combiflash®, con elución con PE/EtOAc (75/25) para obtener 6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (1,80 g, 82,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 290,9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,69-1,78 (m, 3H), 2,10-2,12 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 2,56-2,58 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,02-4,04 (m, 1H), 5,69 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Preparación 10: 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



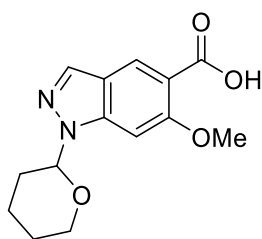
Se obtuvo 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo como un aceite anaranjado, 1,00 g, 53 % de rendimiento, a partir de 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (Preparación 7) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 9. LCMS m/z = 319,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (d, 6H), 1,50-1,75 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,62 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

Preparación 11: 7-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



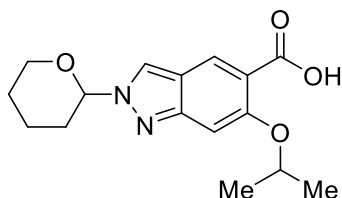
Se obtuvo 7-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo como un sólido amarillo, 1,20 g, 85,7 % de rendimiento, a partir de 5-bromo-7-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (Preparación 8) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 9. LCMS $m/z = 291,1$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,60-1,62 (m, 1H), 1,75-1,80 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 1H), 2,16-2,18 (m, 1H), 2,60-2,64 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,09-4,12 (m, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Preparación 12: Ácido 6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxílico



- Se agregó LiOH (742 mg, 31,0 mmol) a una solución de 6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 9, 1,80 g, 6,20 mmol) en THF (8 mL), MeOH (8 mL) y agua (8 mL), y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). Se ajustó el pH de la fase acuosa a 1 mediante el uso de HCl 1 M (5 mL) y se extrajo la solución con EtOAc (30 mL x 3). Esos extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener ácido 6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxílico (1,70 g, 98,23 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $m/z = 279,9$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,72-1,78 (m, 3H), 2,11-2,16 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 5,73 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,53 (br s, 1H).

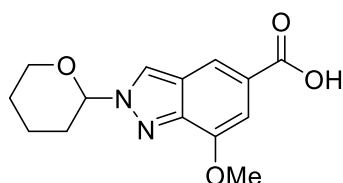
Preparación 13: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico



- Se agregó NaOH (377 mg, 9,42 mmol) a una solución de 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 10, 1,00 g, 3,14 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (5 mL), y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se naturalizó mediante el uso de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x

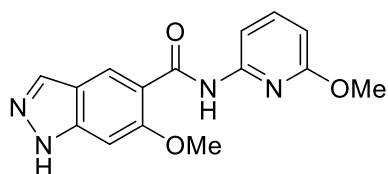
3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (900 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $m/z = 305,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,53 (d, 6H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 11,25 (br s, 1H).

Preparación 14: Ácido 7-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico



- 10 Se agregó NaOH (55,1 mg, 1,38 mmol) a una solución de 7-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 11, 200 mg, 0,689 mmol) en MeOH (1 mL), THF (1 mL) y agua (1 mL), y la reacción se agitó a 15 °C durante 14 h. La mezcla se concentró al vacío, y luego se neutralizó mediante el uso de KHSO_4 acuoso. La mezcla se evaporó para obtener ácido 7-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (1,60 g) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,50-1,52 (m, 2H), 1,53-1,56 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 1H), 3,62-3,64 (m, 1H), 3,90-3,92 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 6,13 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

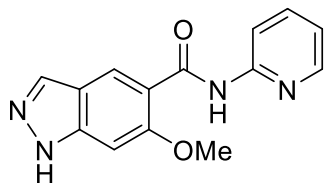
Preparación 15: 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida



- 20 A una mezcla de ácido 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxílico (600 mg, 3,12 mmol), 6-metoxipiridin-2-amina (388 mg, 3,12 mmol) y DIPEA (2,73 mL, 15,6 mmol) en EtOAc (12 mL) se le agregó T3P® (50 % en peso en EtOAc, 5,58 mL, 9,37 mmol), y la reacción se agitó a 22 °C durante 18 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema de autopurificación ISCO®, con elución con EtOAc/heptano (0/100 a 100/0) para obtener 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (92,0 mg, 9,89 %).

LCMS $m/z = 299,1$ $[M+H]^+$

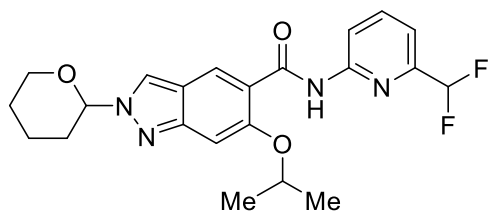
Preparación 16: 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida



Se obtuvo 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo, 115 mg, 13,7 % de rendimiento, a partir de ácido 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxílico y 2-aminopiridina de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 15.

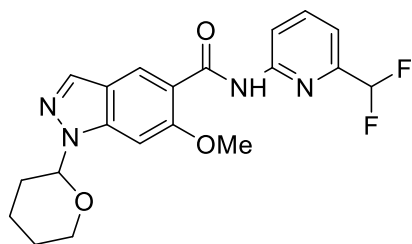
LCMS $m/z = 269,1$ $[M+H]^+$

Preparación 17: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida



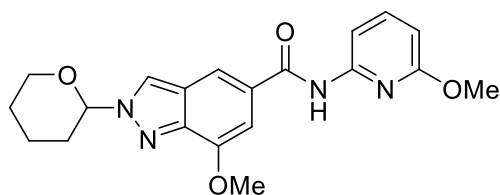
Se agregó T3P® (50 % en peso en EtOAc, 1,25 g, 3,94 mmol) a una solución de ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 13, 1,20 g, 3,94 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (681 mg, 4,73 mmol) en piridina (20 mL) y la reacción se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua (20 mL) y NaHCO₃ acuoso (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema Combiflash®, con elución con PE/EtOAc (75:25) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (1,30 g, 77 % de rendimiento). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,50-1,60 (m, 6H), 1,60-1,80 (m, 3H), 2,00-2,20 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,68 (d, 1H), 6,30-6,60 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,50-8,60 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).

Preparación 18: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida



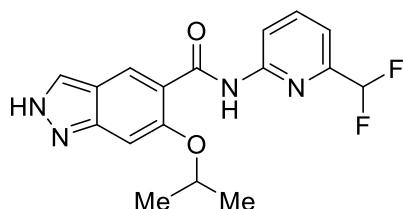
Se obtuvo N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida (450 mg, 73,3 %) a partir de ácido 6-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxílico (Preparación 12) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 17. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,72-1,80 (m, 3H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,57-2,60 (m, 1H), 3,77-3,81 (m, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 5,73 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H).

Preparación 19: 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida



Se obtuvo 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida a partir de ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 14) y 6-metoxipiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 17. LCMS m/z = 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,58-1,64 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 2H), 2,06-2,11 (m, 2H), 2,62-2,64 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 3H), 6,28 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H).

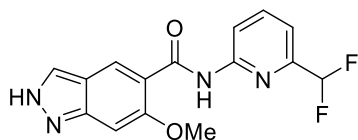
Preparación 20: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida



Se agregó HCl/EtOAc (4 M, 12 mL) a una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-carboxamida (Preparación 17, 1,30 g, 3,02 mmol) en EtOAc (12 mL), y la reacción se agitó a 15 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua (10 mL) y la mezcla se neutralizó mediante

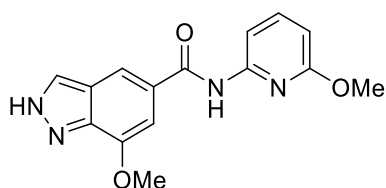
el uso de NaHCO_3 acuoso (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (1,00 g, 96 %) como un sólido blanco. LCMS $m/z = 346,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Preparación 21: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida



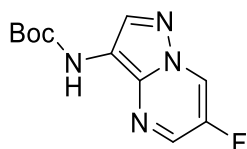
Se obtuvo N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (350 mg, 93,3 %) a partir de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Preparación 18) de acuerdo con el
10 procedimiento descrito en la Preparación 20. LCMS $m/z = 318,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,15 (s, 3H), 6,56 (dd, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

Preparación 22: 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida



15 Se agregó TFA (1 mL) a una solución de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 19, 230 mg, 0,602 mmol) en DCM (1 mL), y la reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó mediante el uso de NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (40 mL x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se
20 concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con elución con DCM/MeOH (20/1) para obtener 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (25 mg, 10 %). LCMS $m/z = 298,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

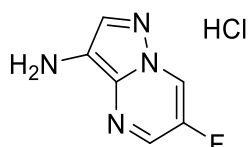
Preparación 23: (6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo



25 A una solución de ácido 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (100 mg, 0,44 mmol) en t-BuOH (5 mL) se le agregó DPPA (146 mg, 0,53 mmol) y TEA (89,4 mg, 0,88 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL)

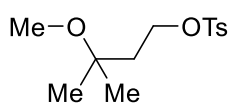
y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de Combiflash® y con elución con (PE/EtOAc = 91/9 a 50/50) para obtener (6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (30 mg, 26,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 252,9 [M+H]⁺

Preparación 24: Clorhidrato de 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina



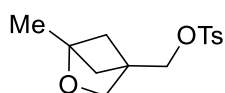
A una solución de (6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 23, 30 mg, 0,12 mmol) en EtOAc (2 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL) y la solución se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para obtener lorhidrato de 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina, como un sólido amarillo (22,0 mg). LCMS m/z = 152,9 [M+H]⁺

Preparación 25: 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxi-3-metilbutilo

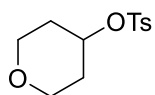


A una solución de 3-metoxi-3-metilbutan-1-ol (1,00 g, 8,46 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (2,42 g, 12,69 mmol) en DCM (50 mL) se le agregó TEA (2,57 g, 25,38 mmol) y DMAP (103,4 mg, 0,85 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 90/10) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxi-3-metilbutilo (2,20 g, 95,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,08 (m, 6H), 1,77 (t, 2H), 2,35-2,37 (m, 3H), 3,00-3,05 (m, 3H), 4,03 (t, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).

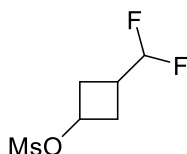
Preparación 26: 4-metilbencenosulfonato de (1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metilo



Se obtuvo 4-metilbencenosulfonato de (1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metilo como un aceite amarillo, 600 mg, 90,8 % de rendimiento, a partir de (1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metanol y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 25. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40-1,41 (m, 3H), 1,53-1,59 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 3,60-3,61 (m, 2H), 4,25-4,26 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,76-7,79 (m, 2H).

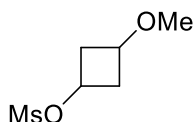
Preparación 27: 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo

A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (5,0 g, 49,0 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó piridina (7,75 g, 97,92 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (9,33 g, 49,0 mmol) y DMAP (598,1 mg, 4,90 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL), las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (150 mL x 2). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con eluyente (PE-EtOAc 94/6) para obtener 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (6,17 g, 44,2 % de rendimiento) como un aceite transparente. LCMS $m/z = 257,0 [M+H]^+$

Preparación 28: Metanosulfonato de 3-(difluorometil)ciclobutilo

A una solución de 3-(difluorometil)ciclobutan-1-ol (100 mg, 0,78 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (130 mg, 1,13 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TEA (157 mg, 1,56 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener metanosulfonato de 3-(difluorometil)ciclobutilo (180 mg, 70 % de pureza) como un aceite incoloro.

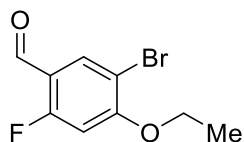
^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ : 2,30-2,40 (m, 3H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,70-5,90 (m, 1H).

Preparación 29: Metanosulfonato de 3-metoxiciclobutilo

Se preparó metanosulfonato de 3-metoxiciclobutilo como un aceite amarillo, 400 mg, 79,3 % de rendimiento, a partir de 3-metoxiciclobutan-1-ol y cloruro de metanosulfonilo, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 28.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,20-2,30 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,50-3,60 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H).

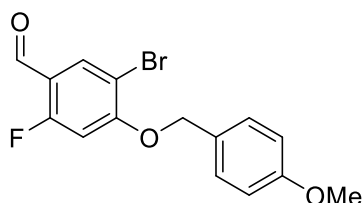
Preparación 30: 5-bromo-4-etoxi-2-fluorobenzaldehído



A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 22,83 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó K_2CO_3 (6,31 g, 45,66 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó yodoetano (5,34 g, 34,24 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 5/1) para obtener 5-bromo-4-etoxi-2-fluorobenzaldehído (4,50 g, 79,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

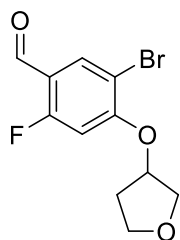
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,49 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,62-6,66 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 10,15 (s, 1H).

10 Preparación 31: 5-bromo-2-fluoro-4-((4-metoxibencil)oxi)benzaldehído



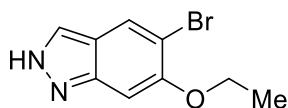
Se obtuvo 5-bromo-2-fluoro-4-((4-metoxibencil)oxi)benzaldehído como un sólido blanco, 9,0 g, 27,1 % de rendimiento, a partir de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxi-benzaldehído y 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 30.

15 Preparación 32: 5-Bromo-2-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzaldehído



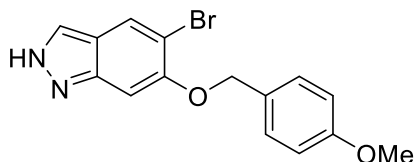
A una mezcla de metanosulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo (3,80 g, 22,84 mmol) y 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (2,50 g, 11,42 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó K_2CO_3 (4,74 g, 34,26 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = de 91/9 a 75/25) para obtener 5-bromo-2-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzaldehído (520 mg, 14,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 290,9 $[M+H]^+$

20 Preparación 33: 5-bromo-6-etoxi-2H-indazol



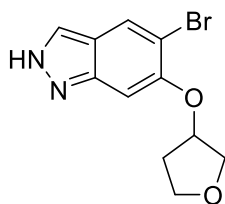
A una solución de 5-bromo-4-etoxi-2-fluorobenzaldehído (Preparación 30, 4,50 g, 18,21 mmol) en DMSO (60 mL) se le agregó K_2CO_3 (2,52 g, 18,21 mmol) e hidrato de hidrazina (13,67 g, 273,2 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc= 75/25) para obtener 5-bromo-6-etoxi-2H-indazol (2,20 g, 50,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,49 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 10,30 (s, 1H)

Preparación 34: 5-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2H-indazol



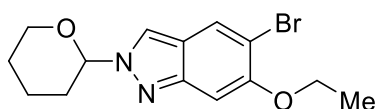
Se obtuvo 5-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2H-indazol, 940 mg, 43,0 % de rendimiento, a partir de 5-bromo-2-fluoro-4-((4-metoxibencil)oxi)benzaldehído (Preparación 31) e hidrato de hidrazina, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 33. LCMS m/z = 334,2 $[M+H]^+$

Preparación 35: 5-bromo-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol



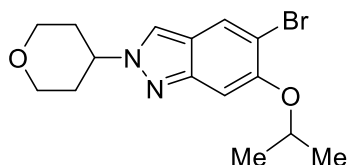
Se obtuvo 5-bromo-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol como un aceite marrón, 220 mg, 23,7 % de rendimiento, a partir de 5-bromo-2-fluoro-4-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)benzaldehído (Preparación 32) e hidrato de hidrazina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 33. LCMS m/z = 283,0 $[M+H]^+$

Preparación 36: 5-bromo-6-etoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol



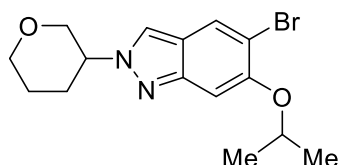
Se obtuvo 5-bromo-6-etoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol como un aceite blanco, 2,5 g, 97,6 % de rendimiento, a partir de 5-bromo-6-etoxi-2H-indazol (Preparación 33) y 3,4-dihidro-2H-pirano, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 7. LCMS $m/z = 327,0$ $[M+H]^+$

5 Preparación 37: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol



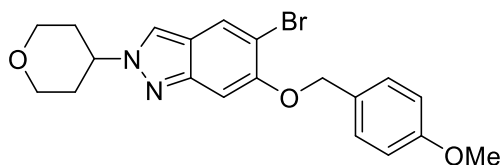
A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol (Preparación 3, 300 mg, 1,18 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó 4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (Preparación 27, 302,5 mg, 1,18 mmol) y K_2CO_3 (326,2 mg, 2,36 mmol) y la reacción se agitó a 110 °C durante 16 h en N_2 . La mezcla se enfrió hasta t_a, el sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con elución con PE/EtOAc (82/18) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol como un aceite transparente, 50 mg, 12,5 % de rendimiento. LCMS $m/z = 341,0$ $[M+H]^+$

10 Preparación 38: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-indazol



A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol (Preparación 3, 1,30 g, 5,10 mmol) en DMF (50 mL) se le agregó metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-3-ilo (2,76 g, 15,30 mmol) y Cs_2CO_3 (4,99 g, 15,30 mmol) y la reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 5/1) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-indazol (240 mg, 12,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $m/z = 339,1$ $[M+H]^+$.

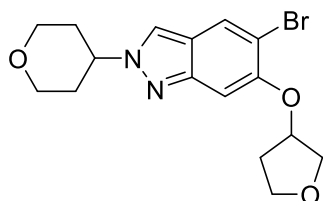
20 Preparación 39: 5-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol



25 Se obtuvo 5-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol, 787 mg,

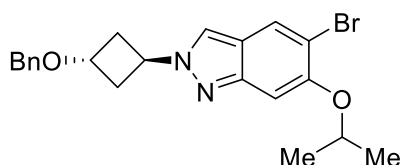
24,3 % de rendimiento, a partir de 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (Preparación 27) y 5-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2H-indazol (Preparación 34), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 38. LCMS m/z = 419,0 $[M+H]^+$

5 Preparación 40: 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol



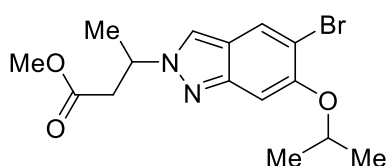
Se obtuvo 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol como un aceite marrón, 105 mg, a partir de 5-bromo-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol (Preparación 35) y 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (Preparación 27), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 38. LCMS m/z = 366,9 $[M+H]^+$

10 Preparación 41: 2-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutil)-5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol



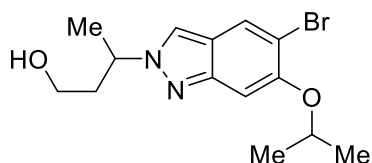
A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol (Preparación 3, 2,0 g, 7,84 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutilo (3,21 g, 9,64 mmol) en DMF (50 mL) se le agregó K_2CO_3 (2,17 g, 15,68 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 95/5 a 75/25) para obtener 2-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutil)-5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol (700 mg, 22 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1,44 (d, 6H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,89 (s, 2H).

25 Preparación 42: 3-(5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)butanoato de metilo



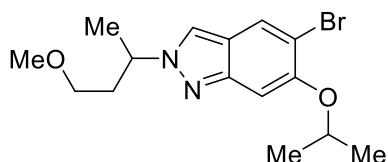
A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol (Preparación 3, 500 mg, 1,96 mmol) en MeCN (10 mL) se le agregó (E)-but-2-enoato de metilo (294 mg, 2,94 mmol) y DBU (149 mg, 0,98 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 85/15 a 50/50) para obtener 3-(5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)butanoato de metilo (400 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1,35-1,45 (m, 6H), 1,60-1,70 (m, 3H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H).

Preparación 43: 3-(5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)butan-1-ol



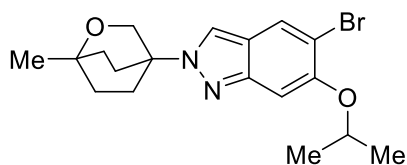
A una solución de 3-(5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)butanoato de metilo (Preparación 42, 400 mg, 1,13 mmol) en EtOH (5 mL) se le agregó NaBH₄ (128 mg, 3,39 mmol) y CaCl₂ (124 mg, 1,13 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 3-(5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)butan-1-ol (300 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 328,8 [M+H]⁺

Preparación 44: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(4-metoxibutan-2-il)-2H-indazol



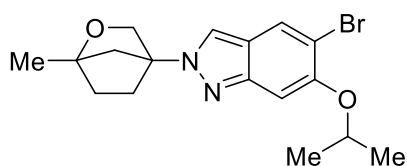
A una solución de 3-(5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)butan-1-ol (Preparación 43, 300 mg, 0,92 mmol) en THF (5 mL) se le agregó NaH (55 mg, 1,38 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C y la solución se agitó a 30 min. Se agregó yodometano (1,64 g, 11,5 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (30 mL) y NH₄OH (28 % p/p, 5 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 85/15 a 50/50) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-2-(4-metoxibutan-2-il)-2H-indazol (150 mg, 48 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 342,5 [M+H]⁺

Preparación 45: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol



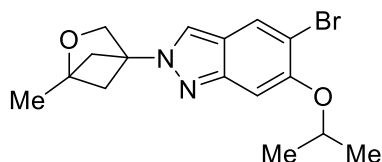
Se agregó clorhidrato de 1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina (123 mg, 0,69 mmol) en una parte, seguido por TEA (70,3 mg, 0,69 mmol) a una solución de 5-bromo-4-isopropoxi-2-nitro-benzaldehído (200 mg, 0,69 mmol) en isopropanol (4 mL), el vial se selló, y la solución amarilla resultante se calentó hasta 80 °C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se agregó P(n-Bu)₃ (421,4 mg, 2,08 mmol) en una parte. El recipiente se selló y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con solución saturada de NH₄Cl (10 mL), salmuera (10 mL) y se secó en MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en heptano 0/100 a 50/50) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol (121,6 mg, 46,2 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS m/z = 380,3 [M+H]⁺

Preparación 46: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol



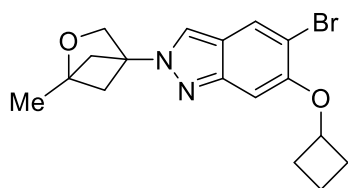
Se agregó clorhidrato de 1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-amina (290 mg, 1,77 mmol) en una parte, seguido por TEA (179,3 mg, 1,77 mmol) a una solución de 5-bromo-4-isopropoxi-2-nitro-benzaldehído (510,5 mg, 1,77 mmol) en isopropanol (6 mL), el vial se selló, y la solución amarilla resultante se calentó hasta 80 °C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se agregó P(n-Bu)₃ (1,08 g, 5,32 mmol) en una parte. El recipiente se selló y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con solución saturada de NH₄Cl (10 mL), salmuera (10 mL) y se secó en MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en heptano 0/100 a 50/50) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol (308,2 mg, 47,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Preparación 47: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol



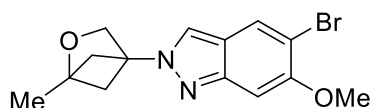
Se agregó clorhidrato de 1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-amina (1,04 g, 6,94 mmol) en una parte, seguido por TEA (702,5 mg, 6,94 mmol) a una solución de 5-bromo-4-isopropoxi-2-nitro-benzaldehído (2,0 g, 6,94 mmol) en isopropanol (15 mL), el vial se selló, y la solución amarilla resultante se calentó hasta 80 °C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se agregó P(n-Bu)₃ (4,21 g, 20,82 mmol) en una parte. El recipiente se selló y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con solución saturada de NH₄Cl (15 mL), salmuera (15 mL) y se secó en MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en heptano 0/100 a 50/50) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol (901 mg, 37,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo anaranjado.

Preparación 48: 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol



Se agregó clorhidrato de 1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-amina (99,7 mg, 0,67 mmol) en una parte, seguido por TEA (67,4 mg, 0,67 mmol) a una solución de 5-bromo-4-(ciclobutoxi)-2-nitro-benzaldehído (200 mg, 0,67 mmol) en isopropanol (4 mL), el vial se selló, y la solución amarilla resultante se calentó hasta 80 °C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se agregó P(n-Bu)₃ (404,5 mg, 2,0 mmol) en una parte. El recipiente se selló y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con solución saturada de NH₄Cl (10 mL), salmuera (10 mL) y se secó en MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en heptano 0/100 a 50/50) para obtener 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol (216 mg, 89,4 % de rendimiento) como un sólido marrón anaranjado.

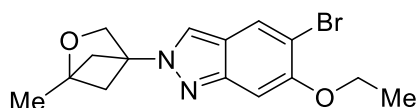
Preparación 49: 5-bromo-6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol



Parte A: A una solución enfriada con hielo de 5-bromo-4-fluoro-2-nitro-benzaldehído (552 mg, 2,23 mmol) en MeOH (6 mL) se le agregó metóxido de sodio (180,4 mg, 3,34 mmol) y la solución se agitó a ta durante 8 h. La reacción se inactivó con agua con hielo, la suspensión se extrajo con EtOAc (20 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 5-bromo-4-metoxi-2-nitro-benzaldehído (564 mg, 97,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Parte B: Se agregó clorhidrato de 1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-amina (324,7 mg, 2,17 mmol) en una parte, seguido por TEA (219,6 mg, 2,17 mmol) a una solución de 5-bromo-4-metoxi-2-nitro-benzaldehído (564 mg, 2,17 mmol) en isopropanol (6 mL), el vial se selló, y la solución amarilla resultante se calentó hasta 80 °C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se agregó P(n-Bu)₃ (1,32 g, 6,51 mmol) en una parte. El recipiente se selló y la solución de color anaranjado se agitó a 80 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta ta y se diluyó con EtOAc (20 mL). Los productos orgánicos se lavaron con solución saturada de NH₄Cl (15 mL), salmuera (15 mL) y se secaron en MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en heptano 0/100 a 50/50) para obtener 5-bromo-6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol (154,4 mg, 22,0 % de rendimiento) como un sólido anaranjado.

Preparación 50: 5-bromo-6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol

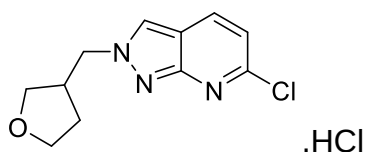


Parte A: A una solución enfriada con hielo de 5-bromo-4-fluoro-2-nitro-benzaldehído (300 mg, 1,21 mmol) en EtOH (6 mL) se le agregó etóxido de sodio (123,5 mg, 1,81 mmol) y la solución se agitó a ta durante 8 h. La reacción se inactivó con agua con hielo, la suspensión se extrajo con EtOAc (20 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-30 % 3:1 EtOAc:EtOH en heptano) para proporcionar 5-bromo-4-etoxi-2-nitro-benzaldehído (135,6 mg, 40,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Parte B: Se obtuvo 5-bromo-6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol, 144,3 mg, 30,4 % de rendimiento, como un sólido anaranjado, a partir de 5-bromo-4-etoxi-2-nitro-benzaldehído y clorhidrato de 1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-amina, de acuerdo

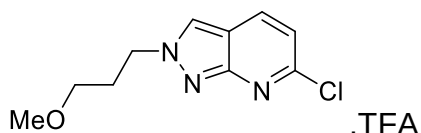
con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 49, Parte B.

Preparación 51: Clorhidrato de 6-cloro-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina



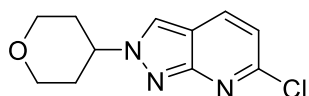
- 5 A una solución de 6-cloro-2H-pirazol[3,4-b]piridina (2,0 g, 13,02 mmol) en DMF (15 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (8,49 g, 26,04 mmol) y metanosulfonato de (tetrahydrofuran-3-il)metilo (3,05 g, 16,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 14 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 μm , 4 mm; MeCN/ H_2O + HCl al 0,05 %; 24-34 %) para
 10 obtener 6-cloro-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazol[3,4-b]piridina (240 mg, 7,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Preparación 52: Trifluoroacetato de 6-cloro-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina



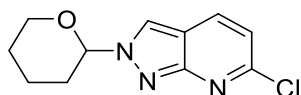
- Se obtuvo 6-cloro-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazol[3,4-b]piridina como un sólido marrón, 1,70
 15 g, 11,4 % de rendimiento, a partir 6-cloro-2H-pirazol[3,4-b]piridina y bromuro de 3-metoxipropilo, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 51, con la excepción de que el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 250 x 50 mm, 10 μm , MeCN/ H_2O + TFA al 0,1 %; 20-60 %).

Preparación 53: 6-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina



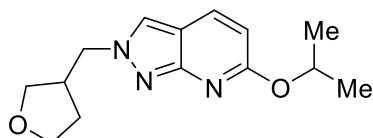
- 20 Se obtuvo 6-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazol[3,4-b]piridina como un sólido amarillo, 900 mg, 89,2 % de rendimiento, a partir de 6-cloro-2H-pirazol[3,4-b]piridina y 4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (Preparación 27), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 51, con la excepción de que el producto
 25 bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 150 x 40 mm x 10 μm , MeCN/ H_2O + TFA al 0,1 %; 24-44 %). LCMS m/z = 238,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 54: 6-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina



Se obtuvo 6-cloro-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina como un aceite amarillo, 1,40 g, 90,1 % de rendimiento, a partir de 6-cloro-2H-pirazol[3,4-b]piridina y 3,4-dihidro-2H-piran de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 7. LCMS m/z = 237,9 [M+H]⁺

Preparación 55: 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

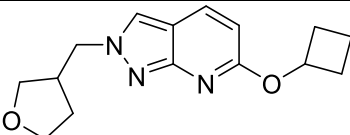


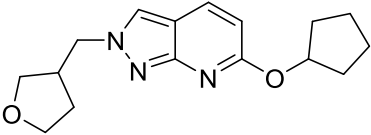
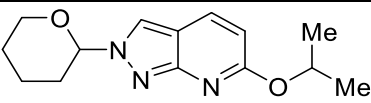
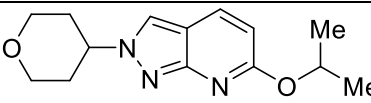
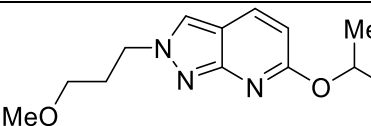
A una solución de 6-cloro-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 51, 252,4 mg, 1,05 mmol) en THF (5 mL) se le agregó NaH (168 mg, 4,20 mmol, 60 % de pureza) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó isopropanol (250 mg, 1,05 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con agua (una gota), luego, se concentró al vacío.

El residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc 50/50) para obtener 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (130 mg, 47,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 262,0 [M+H]⁺.

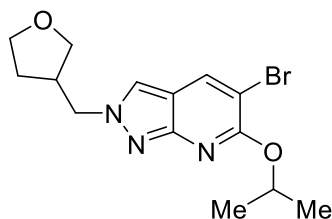
Preparaciones 56 a 60

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de la 6-cloropirazolo[3,4-b]piridina adecuada y un alcohol, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 55.

Prep. n.º	Estructura, nombre, materiales de partida (SM), rendimiento, datos
56	 6-ciclobutoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-cloro-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 51) y ciclobutanol aceite amarillo, 1,50 g, 65,2 % de rendimiento. LCMS m/z = 274,4 [M+H]⁺

57	 6-ciclopentiloxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-cloro-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 51) y ciclopentanol aceite amarillo, 1,30 g, 80,6 % de rendimiento. LCMS m/z = 288,7 [M+H]⁺
58	 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 54) e isopropanol aceite amarillo, 1,1 g, 68,9 % de rendimiento. LCMS m/z = 262,0 [M+H]⁺
59	 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 53) e isopropanol sólido amarillo, 700 mg, 65,6 % de rendimiento. LCMS m/z = 262,0 [M+H]⁺
60	 6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-cloro-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 52) e isopropanol sólido amarillo, 1,5 g, 77,7 % de rendimiento. LCMS m/z = 250,1 [M+H]⁺

Preparación 61: 5-bromo-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

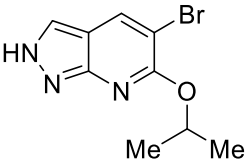
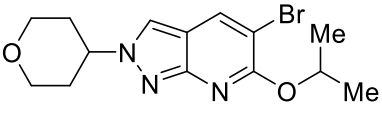
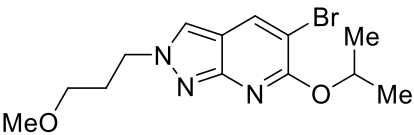


A una solución de 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 55, 1,96 g, 7,5 mmol) en AcOH (40 mL) se le agregó Br₂ (1,2 g, 7,5 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 5 h. La reacción se concentró al vacío, el residuo se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc 34/66) para obtener 5-bromo-6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,3 g, 45,46 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 339,9 [M+H]⁺

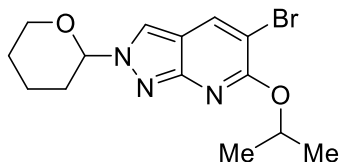
10 Preparaciones 62 a 66

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de la pirazolo[3,4-b]piridina adecuada, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 61.

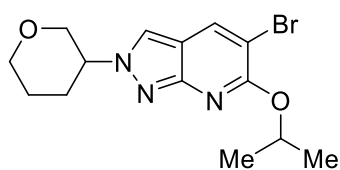
Prep. n.º	Estructura, nombre, materiales de partida (SM), rendimiento, datos
62	5-bromo-6-ciclobutoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-ciclobutoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 56) sólido amarillo, 1,40 g, 65,2 % de rendimiento. LCMS m/z = 353,9 [M+H]⁺
63	5-bromo-6-ciclopentiloxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-ciclopentiloxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 57)

	sólido amarillo, 1,15 g, 62,6 % de rendimiento. LCMS m/z = 366,5 [M+H] ⁺
64	 5-bromo-6-isopropoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 58) sólido blanco, 280 mg, 25,9 % de rendimiento. LCMS m/z = 257,9 [M+H]⁺
65	 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 59) sólido amarillo. LCMS m/z = 340,0 [M+H]⁺
66	 5-bromo-6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina SM: 6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 60) aceite amarillo, 700 mg, 33,96 % de rendimiento. LCMS m/z = 329,9 [M+H]⁺

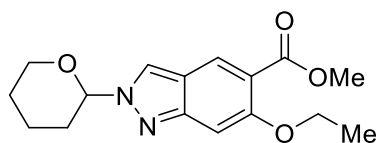
Preparación 67: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina



Se obtuvo 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina como un aceite incoloro, 350 mg, 91,5 % de rendimiento, a partir de 5-bromo-6-isopropoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 64) y 3,4-dihidro-2H-pirano, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 7. LCMS m/z = 339,9 [M+H]⁺

Preparación 68: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 64, 1,20 g, 4,69 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó K_2CO_3 (1,30 g, 9,38 mmol) y metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-3-ilo (3,38 g, 18,76 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 14 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc de 75:25 a 0:100) para proporcionar 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (150 mg, 8,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 340,2 $[M+H]^+$

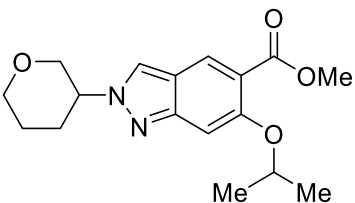
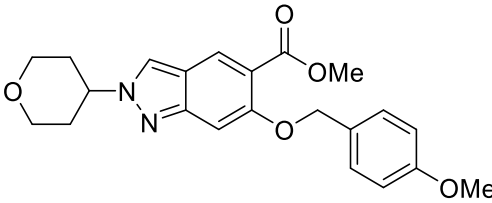
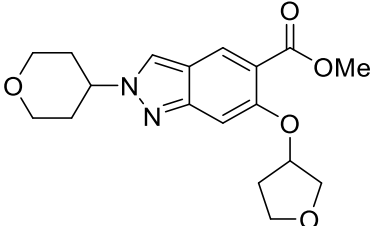
Preparación 69: 6-etoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

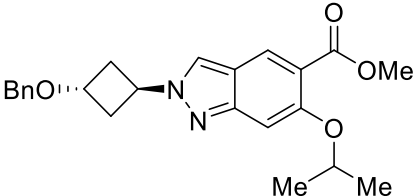
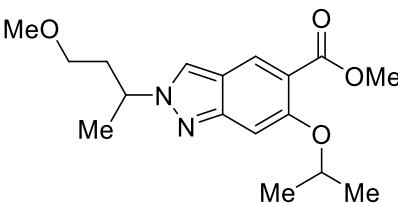
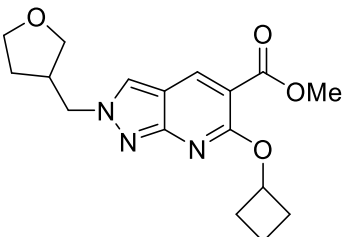
A una solución de 5-bromo-6-etoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (Preparación 36, 2,20 g, 6,77 mmol) en MeOH (200 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (495,4 mg, 0,68 mmol) y TEA (6,85 g, 67,7 mmol), la reacción se cargó con CO, luego, se agitó a 80 °C en CO (50 psi) durante 16 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite®, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EA = 85/15) para obtener 6-etoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (1,90 g, 92,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 305,1 $[M+H]^+$

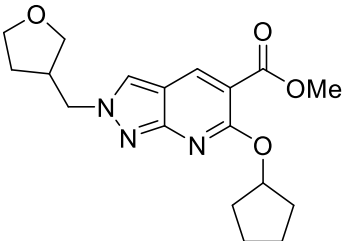
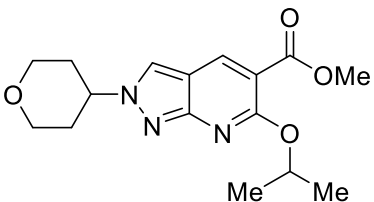
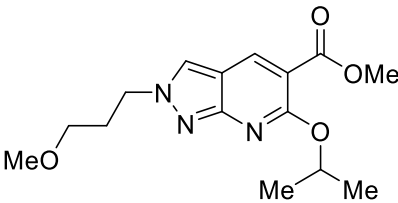
Preparaciones 70 a 80

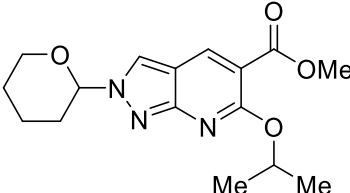
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir del bromuro adecuado, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 69.

Prep. n.º	Estructura/nombre/bromuro de partida (SM)/rendimiento/datos
70	

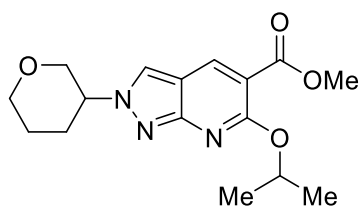
	6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol (Preparación 37) 130 mg, 41,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 319,0 [M+H]⁺
71	 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-indazol (Preparación 38) 300 mg, 65,2 % de rendimiento. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (d, 6H), 1,80-1,85 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,91-3,97 (m, 2H), 4,20 (dd, 1H), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,59-4,63 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (s, 1H)
72	 6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol (Preparación 39) 540 mg, 61,3 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS m/z = 397,1 [M+H]⁺
73	 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol-5-

	carboxilato de metilo SM: 5-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol (Preparación 40) aceite marrón, 85 mg, 75,5 % de rendimiento. LCMS m/z = 347,0 [M+H]⁺
74	 2-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo SM: 2-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutil)-5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol (Preparación 41) aceite incoloro, 600 mg, 90,0 % de rendimiento. LCMS m/z = 395,1 [M+H]⁺
75	 6-isopropoxi-2-(4-metoxibutan-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(4-metoxibutan-2-il)-2H-indazol (Preparación 44) 170 mg, 86,0 % de rendimiento, aceite amarillo. LCMS m/z = 321,0 [M+H]⁺
76	 6-ciclobutoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 62) sólido anaranjado, 1,10 g, 75,3 % de rendimiento. LCMS m/z = 332,4 [M+H]⁺

77	 6-ciclopentiloxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-ciclopentiloxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 63) sólido anaranjado, 400 mg, 29,5 % de rendimiento. LCMS m/z = 346,6 [M+H]⁺
78	 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 65) aceite amarillo, 80 mg, 98,7 % de rendimiento. LCMS m/z = 320,0 [M+H]⁺
79	 6-isopropoxi-2-(3-metoxiropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 66) aceite amarillo, 600 mg, 91,1 % de rendimiento. LCMS m/z = 308,0 [M+H]⁺

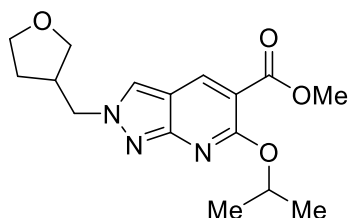
80	 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo SM: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 67) 280 mg, 90,4 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 320,0 [M+H]⁺
----	---

Preparación 81: 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo



- 5 A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 68, 150 mg, 0,44 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó TEA (446,2 mg, 4,41 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (32,3 mg, 0,044 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en CO (50 psi) durante 14 h. La reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc de 75/25 a 0/100) para proporcionar 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (70 mg, 44,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 320,3 [M+H]⁺
- 10

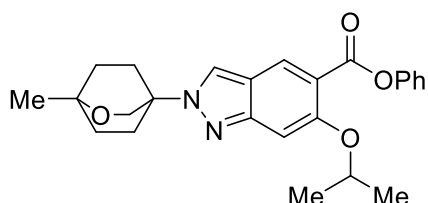
Preparación 82: 6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo



- 15 A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (Preparación 61, 90 mg, 0,26 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó TEA (267,7 mg, 2,65 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (38,7 mg, 0,053 mmol) en N₂ y la mezcla de reacción se agitó

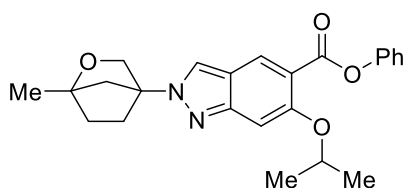
a 80 °C en CO (50 psi) durante 14 h. La reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EtOAc =34/66) para obtener 6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (80 mg, 93,1 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS m/z = 320,0 [M+H]⁺

5 Preparación 83: 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo



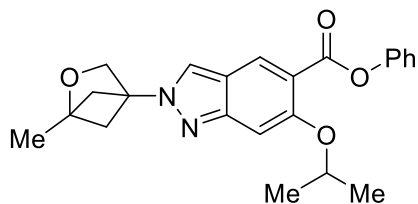
Se agregó N,N-dietiletanamina (81,1 mg, 0,80 mmol) a una mezcla de 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol (Preparación 45, 121,6 mg, 0,321 mmol),
 10 Pd(OAc)₂ (7,2 mg, 0,032 mmol), Xantphos (37,1 mg, 0,064 mmol) y formiato de fenilo (97,9 mg, 0,80 mmol) en MeCN (3 mL) a ta. La mezcla se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el sistema de purificación automática Isco® (EtOAc en heptano 0/100 a 80/20) para obtener 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (98,8 mg, 73,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo anaranjado. LCMS m/z = 421,2 [M+H]⁺
 15

Preparación 84: 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo



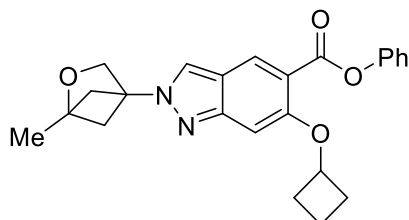
20 Se agregó N,N-dietiletanamina (213,5 mg, 2,11 mmol) a una mezcla de 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol (Preparación 46, 308,2 mg, 0,844 mmol), Pd(OAc)₂ (18,9 mg, 0,084 mmol), Xantphos (97,6 mg, 0,169 mmol) y formiato de fenilo (257,6 mg, 2,11 mmol) en MeCN (6 mL) a ta. La mezcla se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se
 25 concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el sistema de purificación automática Isco® (3:1 EtOAc:EtOH en heptanos 0/100 a 50/50) para obtener 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (258,3 mg, 75,3 % de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS m/z = 407,3 [M+H]⁺

Preparación 85: 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo



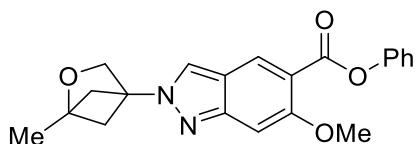
Se agregó N,N-dietiletanamina (650,2 mg, 6,42 mmol) a una mezcla de 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol (Preparación 47, 901 mg, 2,57 mmol), Pd(OAc)₂ (57,7 mg, 0,257 mmol), Xantphos (297,4 mg, 0,514 mmol) y formiato de fenilo (784,6 mg, 6,42 mmol) en MeCN (9 mL) a ta. La mezcla se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el sistema de purificación automática Isco® (3:1 EtOAc:EtOH en heptanos 0/100 a 50/50) para obtener 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (631 mg, 62,6 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS m/z = 393,3 [M+H]⁺

Preparación 86: 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo



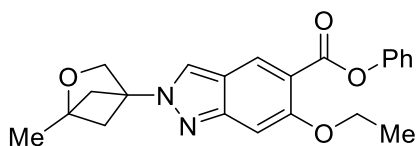
Se agregó N,N-dietiletanamina (150,6 mg, 1,49 mmol) a una mezcla de 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol (Preparación 48, 216,3 mg, 0,595 mmol), Pd(OAc)₂ (13,3 mg, 0,06 mmol), Xantphos (68,9 mg, 0,119 mmol) y formiato de fenilo (181,8 mg, 1,49 mmol) en MeCN (4 mL) a ta. La mezcla se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el sistema de purificación automática Isco® (3:1 EtOAc:EtOH en heptanos 0/100 a 50/50) para obtener 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (208 mg, 86,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo anaranjado. LCMS m/z = 405,2 [M+H]⁺

Preparación 87: 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo



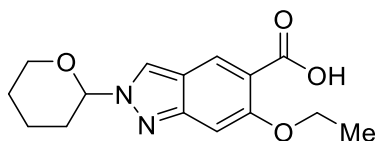
El 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo se obtuvo a partir de 5-bromo-6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol (Preparación 49), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 86.

Preparación 88: 6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo



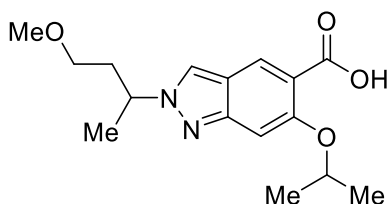
6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo se preparó a partir de 5-bromo-6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol (Preparación 50), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 86.

Preparación 89: Ácido 6-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico



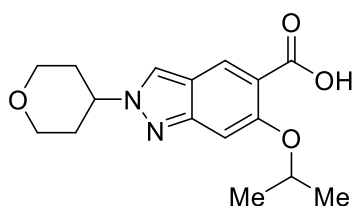
A una solución de 6-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 69, 1,90 g, 6,24 mmol) en H₂O (8 mL), MeOH (8 mL) y THF (8 mL) se le agregó NaOH (748,8 mg, 18,72 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 mediante el uso de HCl 1 M (5 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener ácido 6-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (1,70 g, 93,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 290,9 [M+H]⁺

Preparación 90: Ácido 6-isopropoxi-2-(4-metoxibutan-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico



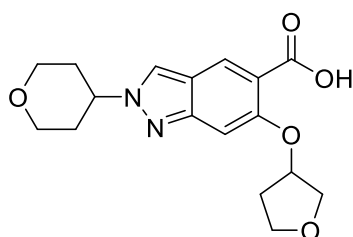
A una solución de 6-isopropoxi-2-(4-metoxibutan-2-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 75, 170 mg, 0,53 mmol) en MeOH (3 mL) y agua (1 mL) se le agregó NaOH (64 mg, 1,59 mmol) y la reacción se agitó a 20-25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío, la fase acuosa se acidificó a pH 3 mediante el uso de HCl (1M) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (150 mg, 92,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 307,2 [M+H]⁺

Preparación 91: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico



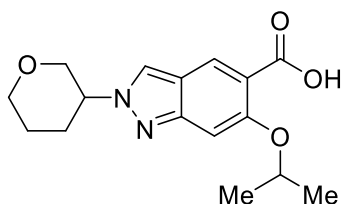
- El ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico se preparó como un sólido blanco, 290 mg, bruto, a partir de 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 70), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 90. LCMS m/z = 305,0 [M+H]⁺

Preparación 92: Ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol-5-carboxílico



- El ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol-5-carboxílico se obtuvo como un sólido blanco, 70 mg, bruto, a partir de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 73), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 90. LCMS m/z = 355,0 [M+H]⁺

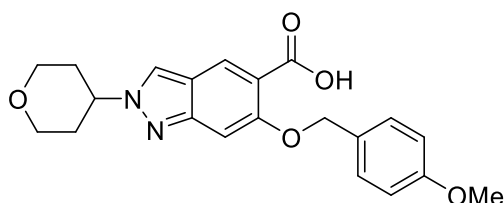
Preparación 93: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxílico



A una solución de 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 71, 300 mg, 0,94 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se le agregó

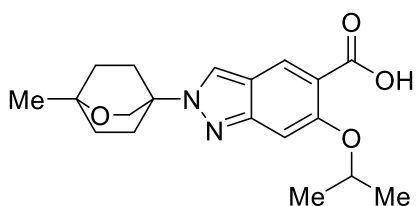
LiOH.H₂O (118,6 mg, 2,83 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante el uso de HCl acuoso 1 M, se concentró al vacío y el residuo se liofilizó para obtener ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxílico (280 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS m/z = 304,9 [M+H]⁺

5 Preparación 94: Ácido 6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico



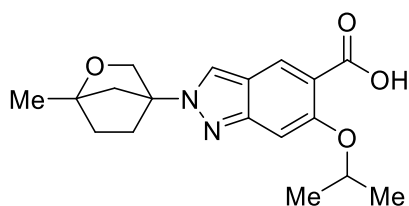
A una solución de 6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 72, 558,2 mg, 1,36 mmol) en MeOH (5 mL) y H₂O (5 mL) se le agregó LiOH.H₂O (32,6 mg, 1,36 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante el uso de HCl 1 M, luego, se concentró al vacío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó en Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (790 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS m/z = 383,1 [M+H]⁺

15 Preparación 95: Ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico



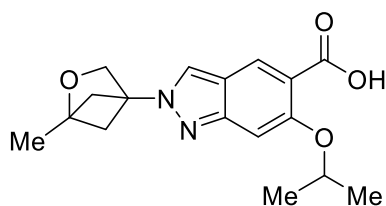
A una solución de 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (Preparación 83, 98,8 mg, 0,24 mmol) en H₂O (0,5 mL) y THF (1,50 mL) se le agregó LiOH.H₂O (49,3 mg, 1,17 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 1 M, luego, se extrajo con EtOAc (8 mL x 3). Los productos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (102 mg, bruto), que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 345,2 [M+H]⁺

25 Preparación 96: Ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-

carboxílico

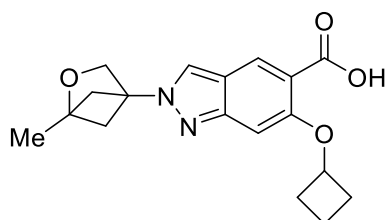
A una solución de 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (Preparación 84, 258,3 mg, 0,64 mmol) en H₂O (1 mL) y THF (2 mL) se le agregó LiOH.H₂O (53,3 mg, 1,27 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 1 M, luego, se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Los productos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (233 mg, bruto) como una goma amarilla, que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 331,1 [M+H]⁺

Preparación 97: Ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico



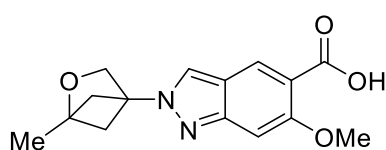
A una solución de 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (Preparación 85, 631 mg, 1,61 mmol) en H₂O (2 mL) y THF (6 mL) se le agregó LiOH.H₂O (135,1 mg, 3,22 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 1 M, luego, se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Los productos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (766 mg, bruto) como un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 317,1 [M+H]⁺

Preparación 98: Ácido 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico



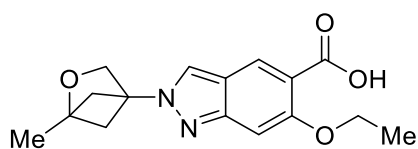
A una solución de 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (Preparación 86, 208 mg, 0,514 mmol) en H₂O (1 mL) y THF (3 mL) se le agregó LiOH.H₂O (43,2 mg, 1,03 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 1 M, luego, se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Los
 5 productos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (190 mg, bruto), que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 329,1 [M+H]⁺

Preparación 99: Ácido 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-
 10 carboxílico



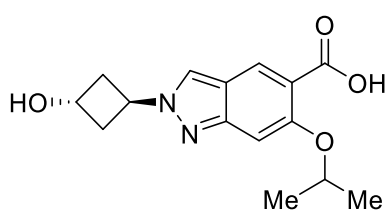
Se obtuvo ácido 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico a partir de 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de
 15 fenilo (Preparación 87), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 98.

Preparación 100: Ácido 6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-
 20 carboxílico



El ácido 6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico se preparó a partir de 6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de fenilo (Preparación 88), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 98.

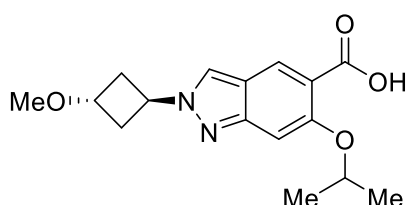
Preparación 101: Ácido 2-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxílico



A una solución de 2-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxilato de

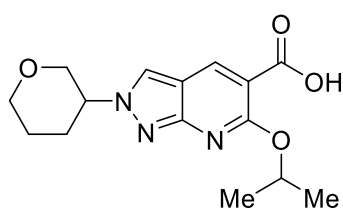
metilo (Preparación 74, 600 mg, 1,52 mmol) en MeOH (30 mL) se le agregó Pd/C (200 mg, 10 % de pureza, húmedo) y la reacción se agitó a 50 °C en H₂ (50 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-hidrox ciclobutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxílico (350 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS *m/z* = 304,9 [M+H]⁺

Preparación 102: Ácido 6-isopropoxi-2-((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)-2H-indazol-5-carboxílico



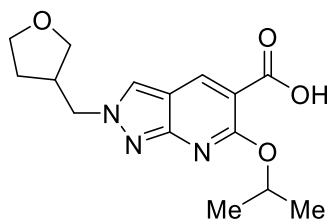
A una solución de 2-((1*r*,3*r*)-3-(hidroxi)ciclobutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 101, 350 mg, 1,15 mmol) en THF (10 mL) se le agregó NaH (92 mg, 2,30 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó yodometano (1,17 g, 8,24 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (30 mL) y NH₄OH (28 % p/p, 5 mL), luego, se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 mediante el uso de HCl 1 M y, luego, se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-isopropoxi-2-((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)-2H-indazol-5-carboxílico (300 mg, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS *m/z* = 304,9 [M+H]⁺

Preparación 103: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



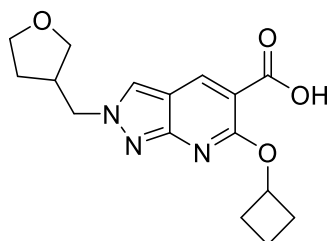
A una solución de 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Preparación 81, 70 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se le agregó NaOH (17,5 mg, 0,44 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 14 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se acidificó con KHSO₄ acuoso hasta pH < 7 y se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (65 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 306,3 [M+H]⁺

Preparación 104: Ácido 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



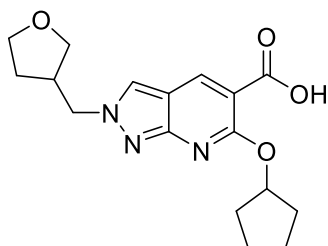
A una solución de 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Preparación 82, 80 mg, 0,25 mmol) en MeOH (1 mL) y agua (1 mL) se le agregó NaOH (20 mg, 0,50 mmol) a 20 °C y la reacción se agitó a 20 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el MeOH, la solución se neutralizó mediante el uso de KHSO₄ acuoso, luego, se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (50 mg, 98,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,33 (d, 6H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 5,35-5,42 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Preparación 105: Ácido 6-ciclobutoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



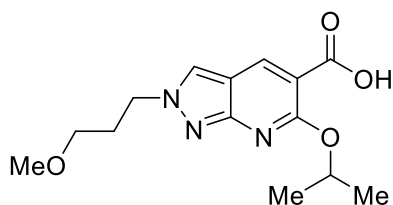
A una solución de 6-ciclobutoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Preparación 76, 600 mg, 1,81 mmol) en MeOH (5 mL) y agua (5 mL) se le agregó NaOH (144,8 mg, 3,62 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 14 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo acuoso se acidificó con KHSO₄ acuoso hasta pH < 7, luego, se evaporó a presión reducida para obtener ácido 6-ciclobutoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (550 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS m/z = 318,4 [M+H]⁺

Preparación 106: Ácido 6-(ciclopentiloxi)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



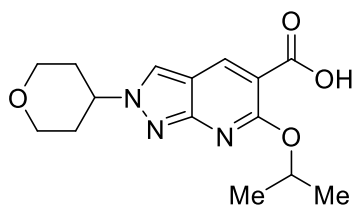
Se obtuvo ácido 6-(ciclopentiloxi)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico como un sólido blanco, 350 mg, 82,0 % de rendimiento, a partir de 6-(ciclopentiloxi)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Preparación 77), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 105. LCMS $m/z = 332,3 [M+H]^+$

Preparación 107: Ácido 6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



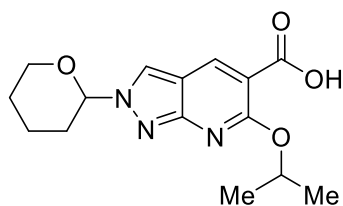
Se obtuvo ácido 6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico como un sólido blanco a partir de 6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Preparación 79) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 105. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (d, 6H), 2,08-2,15 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,28-3,30 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 5,34-5,41 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Preparación 108: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



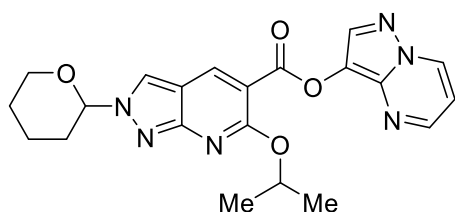
Se obtuvo ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico como un sólido blanco, 190 mg, 99,4 % de rendimiento, a partir de 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Preparación 78) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 105. ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 1,43 (d, 6H), 2,13-2,16 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 4,09-4,13 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 1H), 5,51-5,56 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Preparación 109: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



El ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico se preparó como un sólido blanco, 290 mg, bruto, a partir de 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Preparación 80) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 105. LCMS $m/z = 306,0 [M+H]^+$

Preparación 110: 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo

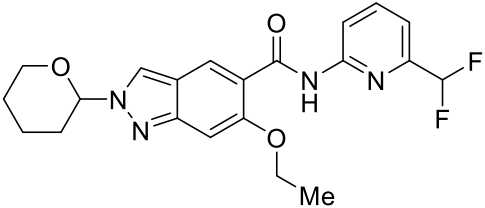
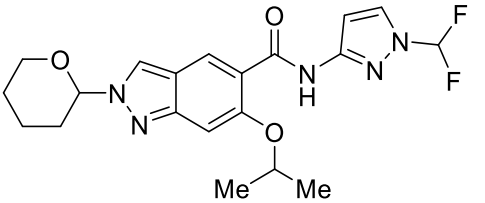
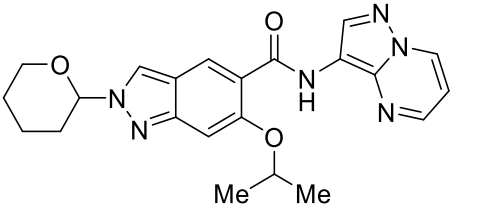


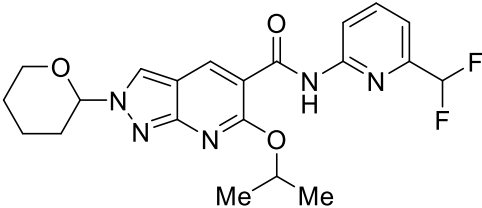
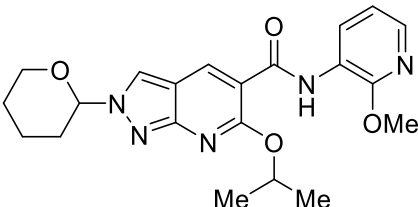
A una solución de ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 109, 1,70 g, 5,57 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (1,49 g, 11,14 mmol) y T3P® (10 mL) y la reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Combiflash® (PE:EtOAc = 75/25 a 0/100) para obtener 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo (1,80 g, 68,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $m/z = 422,3 [M+H]^+$

Preparaciones 111 a 115

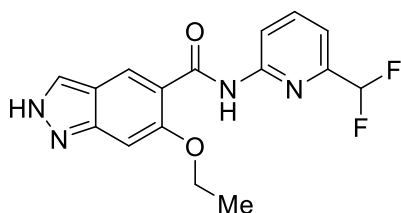
Los siguientes compuestos se prepararon a partir del ácido carboxílico y la amina adecuados, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 110.

Prep. n.º	Estructura, nombre, materiales de partida (SM), rendimiento, datos
-----------	--

111	 N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida SM: Ácido 6-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 89) y 6-(difluorometil)piridina-2-amina sólido blanco, 300 mg, 59,8 % de rendimiento. LCMS m/z = 417,0 [M+H]⁺
112	 N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida SM: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 13) y 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina sólido marrón, 320 mg, 79,0 % de rendimiento. LCMS m/z = 411,0 [M+H]⁺
113	 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida SM: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 13) y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina sólido blanco, 300 mg, 86,9 % de rendimiento. LCMS m/z = 421,1 [M+H]⁺

114	 N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida SM: 6-(difluorometil)piridina-2-amina y ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 109) sólido blanco, 330 mg, 80,5 % de rendimiento. LCMS m/z = 432,1 [M+H]⁺
115	 6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida SM: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 109) y 2-metoxipiridin-3-amina sólido blanco, 227 mg, 66,0 % de rendimiento. LCMS m/z = 412,0 [M+H]⁺

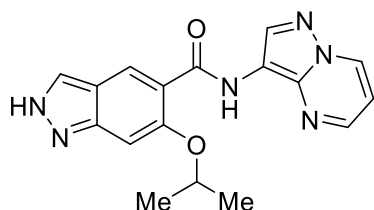
Preparación 116: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-etoxi-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-etoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 111, 400 mg, 0,96 mmol) en EtOAc (5 mL) se le agregó HCl/EtOAc 4 M (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se neutralizó mediante el uso de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener N-(6-

(difluorometil)piridin-2-il)-6-etoxi-2H-indazol-5-carboxamida (300 mg, 94,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 332,9 $[M+H]^+$

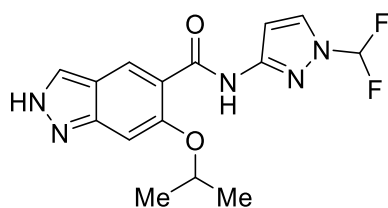
Preparación 117: 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



- 5 Se obtuvo 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido marrón, 170 mg, 70,8 % de rendimiento, a partir de 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 113), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 116. LCMS m/z = 337,0 $[M+H]^+$

Preparación 118: N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-

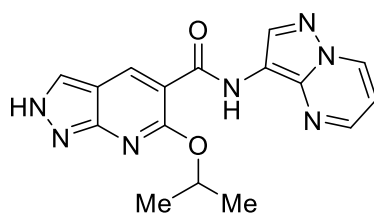
10 carboxamida



Se obtuvo N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido marrón, 210 mg, bruto, a partir de N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 112), de acuerdo con el

- 15 procedimiento descrito en la Preparación 116.

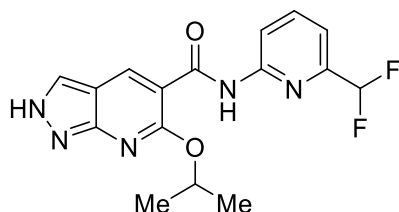
Preparación 119: 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



- A una solución de 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo (Preparación 110, 1,70 g, 4,03 mmol) en DCM (12 mL) se le agregó TFA (4 mL) y la reacción se agitó a 20 °C durante 14 h. La reacción se neutralizó mediante el uso de NaHCO_3 acuoso saturado (120 mL) y se extrajo con DCM (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó

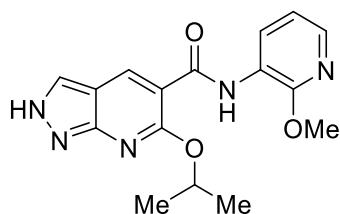
mediante Combiflash® (PE:EtOAc = 75/25 a 100/0) para obtener 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida (1,10 g, 72,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 338,2 [M+H]⁺

Preparación 120: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



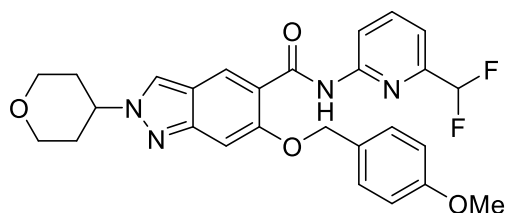
Se obtuvo N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida como un sólido blanco, 130 mg, 59,8 % de rendimiento a partir de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida (Preparación 114) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 119, con la excepción de que el compuesto se purificó mediante TLC preparativa (PE/EtOAc = 2/1). LCMS m/z = 348,0 [M+H]⁺

Preparación 121: 6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



Se obtuvo 6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida como un sólido blanco, 98 mg, 66,8 % de rendimiento, a partir de 6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida (Preparación 115), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 119. LCMS m/z = 327,9 [M+H]⁺

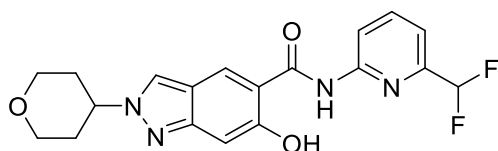
Preparación 122: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



Se obtuvo N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-

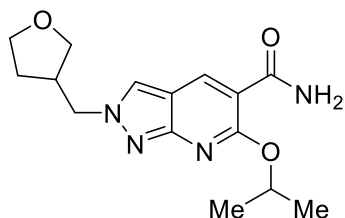
2H-indazol-5-carboxamida, 250 mg, 43,0 % de rendimiento, a partir de ácido 6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 94) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 110.

5 Preparación 123: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida

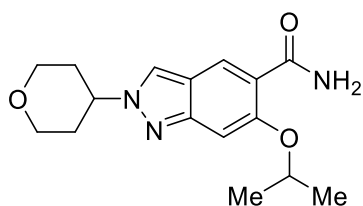


A una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 122, 590 mg, 1,16 mmol) en TFA (20 mL)
 10 se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se neutralizó mediante el uso de NaHCO₃ acuoso (10 mL). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida
 15 (387 mg, 77,3 % de rendimiento). LCMS m/z = 389,1 [M+H]⁺

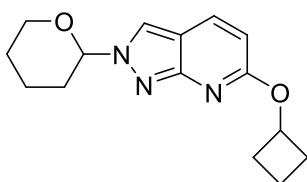
Preparación 124: 6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



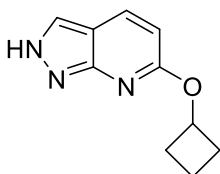
A una solución de ácido 6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 104, 1,0 g, 0,56 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó SOCl₂ (79,5 mg, 0,67 mmol) y una gota de DMF a 0 °C en N₂ y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con THF (5 mL) y se agregó NH₄OH (697,0 mg, 5,57 mmol, 28 % de pureza). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h, luego, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las
 25 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida (150 mg, 85,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 305,0 [M+H]⁺

Preparación 125: 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida

Se obtuvo 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco, 100 mg, bruto, a partir de ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 91), de acuerdo con el procedimiento al descrito en la Preparación 124. LCMS $m/z = 304,1$ $[M+H]^+$

Preparación 126: 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

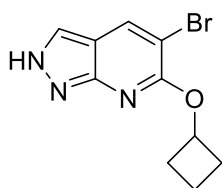
A una solución de ciclobutanol (14,56 g, 201,9 mmol, 15,83 mL, 6,0 eq.) en THF (200,00 mL) se le agregó hidruro de sodio (5,39 g, 134 mmol, 60 % de pureza, 4,0 eq.) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego, a la mezcla de reacción se le agregó 6-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (preparación 54; 8,00 g, 33,6 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 14 horas. La reacción se inactivó con agua (20 mL). El THF se evaporó al vacío para proporcionar el residuo. El residuo se diluyó con agua (80 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL x 2), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 6:1 a 1:1) para proporcionar 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (8,70 g, 85,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $m/z = 274,3$ $[M+H]^+$. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,68-1,62 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 3H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 5,94 (dd, $J_1 = 10,4$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H).

Preparación 127: 6-ciclobutoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

A una solución de 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (8,70 g,

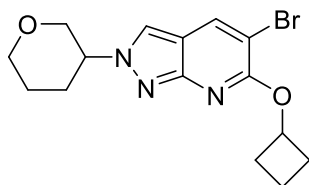
31,8 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (80,00 mL) se le agregó HCl/dioxana (4 M, 80,0 mL) a 20°C. La reacción se agitó 20 °C durante 4 horas. TLC (PE: EA = 3:1, R_f~0,4) mostró que se observó un nuevo punto principal. La reacción se vertió lentamente en NaHCO₃ saturado acuoso (500 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 6-ciclobutoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (6,00 g, 89,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 190,3 [M+H]⁺. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,71 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 5,38-5,32 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H).

10 Preparación 128: 5-bromo-6-ciclobutoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina



A una solución de 6-ciclobutoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (6,00 g, 31,7 mmol, 1,0 eq.) en AcOH (80,00 mL) se le agregó Br₂ (5,07 g, 31,7 mmol, 1,63 mL, 1,0 eq.) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. LCMS mostró que se obtuvo 56,7 % del producto deseado y se conservó 24,9 % del material de partida. La mezcla se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso (800 mL), se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró; se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (DCM: EtOAc de 1:0 a 5:1) para proporcionar 5-bromo-6-ciclobutoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (5,40 g, 57,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 268,2 [M+H]⁺. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,73 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 5,34-5,28 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

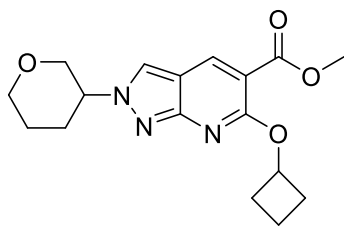
20 Preparación 129: 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina



25 A una solución de 5-bromo-6-ciclobutoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (4,60 g, 17,2 mmol, 1,0 eq.) en DMF (200,00 mL) se le agregó K₂CO₃ (14,23 g, 102,9 mmol, 6,0 eq.) y metanosulfonato de rac-(R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilo (18,55 g, 102,9 mmol, 6,0 eq.) a 20 °C. La reacción se agitó a 100 °C durante 14 horas. LCMS mostró que se obtuvo 12,7 % del

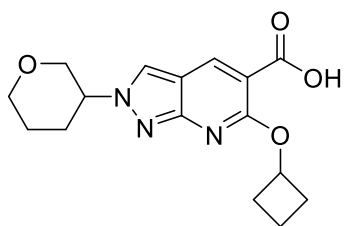
producto deseado y se conservó 13,8 % del material de partida. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua (80 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL x 2), se secó en Na₂SO₄; se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 3:1 a 1:1) para proporcionar el producto bruto (1,3 g). El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (PE: EA = 1:1) para proporcionar 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (700 mg, 9,68 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z = 354,2 [M+H]⁺. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,73-1,66 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 5,46-5,39 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Preparación 130: 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo



A una solución de 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (700 mg, 1,99 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (20 mL) se le agregó TEA (2,01 g, 19,9 mmol, 2,77 mL, 10,0 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (145,4 mg, 198,7 μmol, 0,1 eq.) a 20 °C en argón. La mezcla se agitó a 80 °C en monóxido de carbono (50 psi) durante 14 horas. LCMS mostró que se obtuvo 37,0 % del producto deseado y se conservó 41,7 % del material de partida. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EtOAc de 3:1 a 1:1) para proporcionar 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de metilo (130 mg, 17,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 331,9 [M+H]⁺.

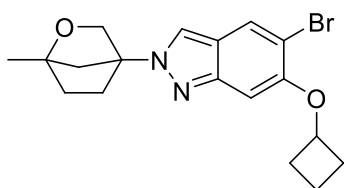
Preparación 131: Ácido 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



A una solución de 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-

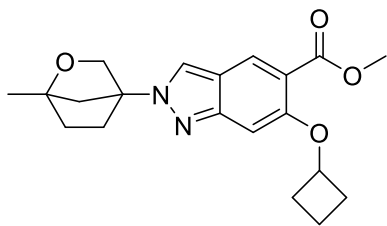
carboxilato de metilo (130,0 mg, 392,3 μ mol, 1,0 eq.) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se le agregó NaOH (31,4 mg, 784,6 μ mol, 2,0 eq.) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 14 horas. El MeOH se evaporó al vacío. La mezcla se acidificó con KHSO₄ acuoso hasta pH < 7 y se evaporó al vacío para proporcionar ácido 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (110 mg, 79,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 318,3 [M+H]⁺. ¹H NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,70-1,61 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,72 (dd, J_1 = 10,5 Hz, J_2 = 9,0 Hz, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 4,03 (dd, J_1 = 11,0 Hz, J_2 = 4,0 Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

10 Preparación 132: 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol



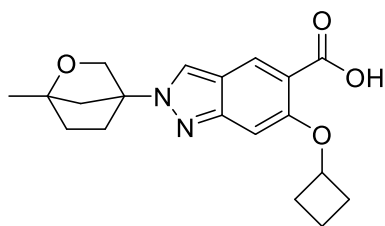
A un vial de 30 mL equipado con una barra de agitación se le agregó 1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-amina (203 mg, 1,60 mmol) e iPrOH (8,00 mL). Se agregó 5-bromo-4-(ciclobutoxi)-2-nitro-benzaldehído (400 mg, 1,33 mmol) en una parte, seguido por TEA (134,6 mg, 1,330 mmol, 185,4 μ L). El vial se selló con una tapa revestida con Teflón y la solución amarilla resultante se calentó hasta 80 °C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó tributilfosfano (807 mg, 3,99 mmol, 996 μ L) en una parte a través de una jeringa. El recipiente se selló nuevamente, y la solución de color anaranjado se agitó a 80 °C durante 16 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 mL). Los productos orgánicos se lavaron con solución saturada de cloruro de amonio (10 mL), salmuera (10 mL) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice (de PE: EA=10:1 a 3:1) para proporcionar 5-bromo-6-(ciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)indazol (240 mg, 40,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 379,1 [M+H]⁺.

25 Preparación 133: 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



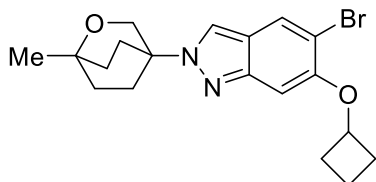
A una solución de 5-bromo-6-(ciclobutoxi)-2-[(1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]indazol (165,0 mg, 437,3 μmol) en MeOH (10 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl₂ (32,0 mg, 43,7 μmol) y TEA (442 mg, 4,37 mmol, 609 μL). La mezcla se desgasificó con CO 3 veces y se agitó a 80 °C en CO (50 psi) durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se purificó mediante Combi Flash (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 6-(ciclobutoxi)-2-[(1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]indazol-5-carboxilato de metilo (137 mg, 83,5 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z = 357,5 [M+H]⁺.

Preparación 134: Ácido 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico



A una mezcla de 6-(ciclobutoxi)-2-[(1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]indazol-5-carboxilato de metilo (137 mg, 384 μmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se le agregó hidróxido de litio (64,6 mg, 1,54 mmol) en una parte a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con HCl acuoso saturado hasta pH = 7. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo que se recrystalizó en agua, se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 6-(ciclobutoxi)-2-[(1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]indazol-5-carboxílico (130 mg, 353 μmol , 91,9 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z = 343,3 [M+H]⁺.

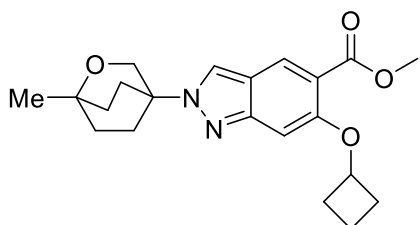
Preparación 135: 5-bromo-6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol



A un vial de 100 mL equipado con una barra de agitación se le agregó 5-bromo-4-(ciclobutoxi)-2-nitro-benzaldehído (3,00 g, 10,0 mmol) e isopropanol (50 mL). Se agregó 1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina (1,77 g, 10,0 mmol, clorhidrato) en una parte, seguido

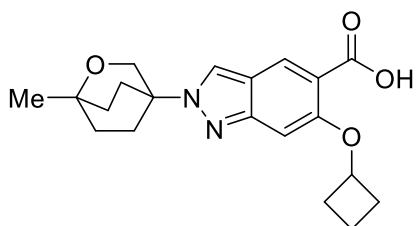
por TEA (1,01 g, 10,0 mmol, 1,39 mL). El vial se selló con una tapa revestida con Teflón y la solución amarilla resultante se calentó hasta 80 °C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó tributilfosfina (6,27 g, 31,0 mmol, 7,74 mL) en una parte a través de una jeringa. El recipiente se selló nuevamente, y la solución de color anaranjado se agitó a 80 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL). Los productos orgánicos se lavaron con solución saturada de cloruro de amonio (50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-bromo-6-(ciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)indazol (2,20 g, 5,62 mmol, 56,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 393,0 [M+H]⁺.

Preparación 136: 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



5-bromo-6-(ciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)indazol (2,35 g, 6,01 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (219,7 mg, 300,3 μmol) y TEA (729 mg, 7,21 mmol, 999 μL) se disolvieron en MeOH seco (100,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 150° C en un recipiente a presión a 40 atm. con monóxido de carbono durante 18 horas. El solvente se evaporó y la mezcla se vertió en 50 mL de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2*50 mL) y el producto orgánico se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 6-(ciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)indazol-5-carboxilato de metilo (2,15 g, 96,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 371,2 [M+H]⁺.

Preparación 137: Ácido 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico

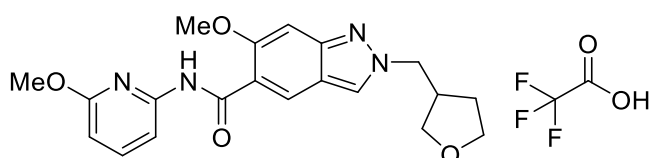


Un matraz de fondo redondo de 250 mL, equipado con un agitador magnético, se cargó con 6-(ciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)indazol-5-carboxilato de metilo (2,15 g,

5,80 mmol), hidróxido de litio monohidratado (243,4 mg, 5,80 mmol) en THF (90,00 mL) y agua (10,00 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 48 h. Luego, se evaporó el THF al vacío, se agregó H₂O (50 mL) y carbono activado (1 g) y la mezcla se filtró de inmediato. Luego, el filtrado se acidificó HCl concentrado hasta pH 3-4 y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto ácido 6-(ciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)indazol-5-carboxílico (2,00 g, 5,50 mmol, 94,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 357,4 [M+H]⁺.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1: Trifluoroacetato de 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida

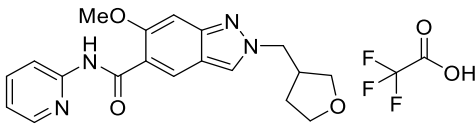
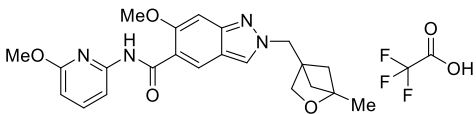
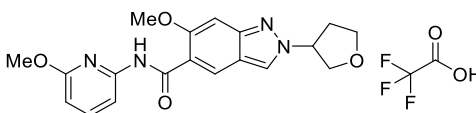


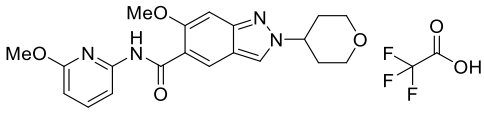
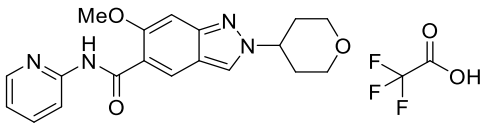
Se agregó 3-(yodometil)tetrahidrofurano (71,1 mg, 0,335 mmol) a una mezcla de 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Preparación 15, 100 mg, 0,335 mmol) y K₂CO₃ (92,7 mg, 0,670 mmol) en DMF (2 mL) en N₂ a 0 °C. La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 SunFire, velocidad de flujo 60 mL/min, MeCN/H₂O/TFA al 0,1 %; Gradiente (% orgánico): 10-70) para obtener trifluoroacetato de 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (36 mg, 28 %). LCMS m/z = 383 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,76 (td, 1H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,93-3,06 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,73-3,83 (m, 2H), 3,88-4,00 (m, 4H), 4,12 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,87 (br d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ejemplos 2-6

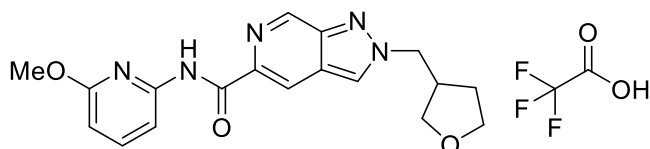
25 Los compuestos del título se prepararon en una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 mediante el uso del indazol y el haluro de alquilo adecuados, tal como se muestra en la tabla que se encuentra a continuación (columna C18 SunFire, velocidad de flujo 60 mL/min, MeCN/H₂O/TFA al 0,1 %; Gradiente (% orgánico): 10-70):

Ejemplo	Nombre/Estructura/RHal/	Datos QC
2	Trifluoroacetato de 6-metoxi-N-	Sólido blanco (27 mg, 25 %)

	(piridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida  RHal: 3-(yodometil)tetrahidrofurano Indazol: 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Preparación 16)	LCMS m/z = 353 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,72- 1,83 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,76-3,83 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 3H), 4,47 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,53 (td, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,31 (ddd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,52-8,58 (m, 1H).
3	Trifluoroacetato de 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida  RHal: 4-(bromometil)-1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexano Indazol: 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Preparación 15)	Sólido blanco (19 mg, 30 %) LCMS m/z = 409 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,29-1,43 (m, 3H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,66 (d, 2H), 4,01 (d, 3H), 4,07-4,19 (m, 3H), 6,76 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70-7,84 (m, 1H), 7,87-7,97 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).
4	Trifluoroacetato de 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  RHal: 3-yodotetrahidrofurano Indazol: 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Preparación 15)	Sólido blanco (10 mg, 18 %) LCMS m/z = 369 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 2,40-2,52 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (td, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,13-4,26 (m, 3H), 5,32 (td, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,87 (br d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

5	Trifluoroacetato de 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  RHal: 4-yodotetrahidropirano Indazol: 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Preparación 15)	Sólido blanco (3 mg, 3,6 %) LCMS m/z = 383 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 2,17-2,31 (m, 4H), 3,66 (td, 2H), 3,90-3,93 (m, 3H), 4,09-4,18 (m, 6H), 4,69 -4,77 (m, 1H), 6,54-6,60 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,88 (br d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).
6	Trifluoroacetato de 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  RHal: 4-yodotetrahidropirano Indazol: 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Preparación 16)	Sólido blanco (1,4 mg, 2,3 %) LCMS m/z = 353 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 2,17-2,33 (m, 4H), 3,63-3,70 (m, 2H), 4,15 (s, 5H), 4,69-4,77 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,39 (br d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 7: Trifluoroacetato de N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-5-carboxamida



5 Parte A.

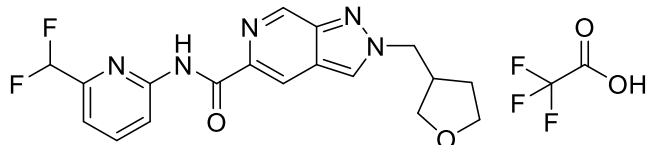
Se agregó 3-(yodometil)tetrahydrofurano (1,20 g, 5,64 mmol) a una mezcla de 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y K₂CO₃ (780 mg, 5,64 mmol) en DMF (7 mL) en Ar, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción enfriada se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta

sequedad al vacío para obtener una mezcla de regioisómeros (400 mg, 54 %) que se usó sin purificación adicional en la Parte B.

Parte B.

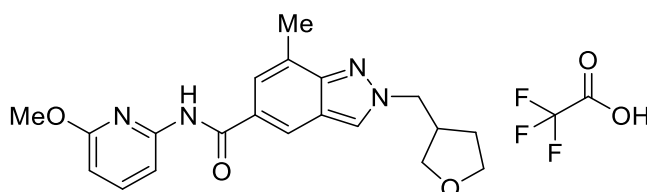
Se agregó DABAL-Me₃ (334 mg, 1,30 mmol) a la mezcla de la Parte A (200 mg, 0,765 mmol) y 6-metoxipiridin-2-amina (143 mg, 1,15 mmol) en THF (8 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con MeOH, seguido de la adición de EtOAc y Na₂SO₄. La mezcla resultante se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 SunFire, velocidad de flujo 60 mL/min, MeCN/H₂O/TFA al 0,1 %; Gradiente (% orgánico): 5-95) para obtener trifluoroacetato de N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-5-carboxamida (17,3 mg, 4,9 %). LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,71-1,85 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,94 (s, 4H), 4,62 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,64-8,69 (m, 2H), 9,24 (s, 1H).

Ejemplo 8: Trifluoroacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-5-carboxamida



El trifluoroacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-5-carboxamida (21 mg, 5,9 %) se preparó con un método análogo al descrito para el Ejemplo 7 mediante el uso de 6-(difluorometil)piridin-2-amina en la Parte B. Purificación mediante HPLC preparativa (columna C18 SunFire, velocidad de flujo 60 mL/min, MeCN/H₂O/TFA al 0,1 %; Gradiente (% orgánico): 10-70). ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,78 (td, 1H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,97-3,09 (m, 1H), 3,67 (dd, 2H), 3,73-3,87 (m, 3H), 3,93 (br d, 1H), 4,62 (d, 2H), 6,49-6,83 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplo 9: Trifluoroacetato de N-(6-metoxipiridin-2-il)-7-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida



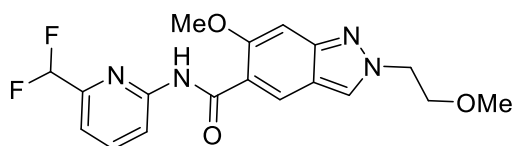
Parte A.

Se agregó 3-(yodometil)tetrahidrofurano (223 mg, 1,05 mmol) a una mezcla de 7-metil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,05 mmol) y K_2CO_3 (290 mg, 2,10 mmol) en DMF (7 mL) en Ar, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción enfriada se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (4x10 mL). Los componentes orgánicos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para obtener una mezcla de regioisómeros que se usó sin purificación adicional en la Parte B.

Parte B.

Se agregó DABAL-Me3 (222 mg, 0,87 mmol) a la mezcla de la Parte A y 6-metoxipiridin-2-amina (95 mg, 0,77 mmol) en THF (5 mL), y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con H_2O , seguida de la adición de $NaHCO_3$ para basificar la muestra y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 SunFire, velocidad de flujo 60 mL/min, MeCN/ H_2O /TFA al 0,1 %; Gradiente (% orgánico): 5-95) para obtener trifluoroacetato de N-(6-metoxipiridin-2-il)-7-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida (1,2 mg, 0,64 %). ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 1,73-1,84 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 1 H) 3,93 (s, 3H), 3,94-3,99 (m, 1H), 4,60-4,68 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 10: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida.



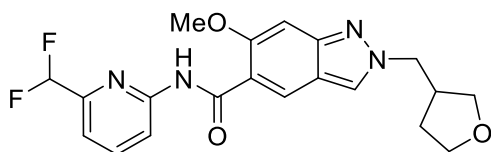
Parte 1. Se agregó 1-yodo-2-metoxi-etano (675 mg, 3,63 mmol) a una solución de 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 5, 500 mg, 2,42 mmol) y K_2CO_3 (501,70 mg, 3,63 mmol) en DMF (5,00 mL) a 0 °C en Ar. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Los componentes orgánicos se lavaron con H_2O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para obtener 6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo y 6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 265 $[M+H]^+$.

Parte 2. Se agitó una mezcla de 6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo

y 6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Parte 1; 600 mg, 2,46 mmol) y K_2CO_3 (622 mg, 4,50 mmol) en H_2O (5 mL) y MeOH (2 mL) a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con H_2O y se trató con carbono activado. Los sólidos se retiraron mediante filtración y el filtrado se acidificó a pH 4-5 mediante la adición de HCl concentrado. El precipitado resultante se retiró mediante filtración, se lavó con H_2O y se secó al aire para obtener una mezcla de ácido 6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-carboxílico y ácido 6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxílico (550 mg, 89 %) como un sólido blanco que se usó en la Parte 3 sin purificación adicional. LCMS m/z = 251 $[M+H]^+$.

Parte 3. Se agregó CDI (428 mg, 2,64 mmol) a una mezcla isomérica de ácido 6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-carboxílico y ácido 6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxílico (2,40 mmol) en dioxano (10 mL) y se agitó a ta durante 1 hora. Se agregó 6-(difluorometil)piridin-2-amina (346 mg, 2,40 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los componentes orgánicos se lavaron con H_2O , $NaHCO_3$, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18 100*19 mm 5 μm ; NH_4OH -MeOH al 0,1 %; % orgánico: 40-65) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida (18,0 mg, 1,97 %). LCMS m/z = 377 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,35 (s, 3H), 3,87-3,90 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,54-4,57 (m, 2H), 6,56 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,53-8,59 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

Ejemplo 11: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida



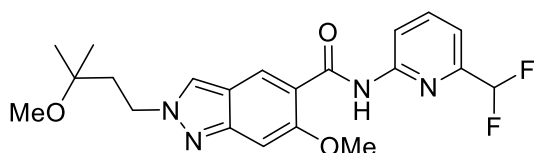
Parte 1. Se agregó 3-bromometiltetrahidrofurano (600 mg, 3,63 mmol) a una solución de 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 5, 500 mg, 2,42 mmol) y K_2CO_3 (502 mg, 3,63 mmol) en DMF (5,00 mL) a 0 °C en Ar. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla enfriada se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Los componentes orgánicos se lavaron con H_2O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para obtener una mezcla de 6-metoxi-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo y 6-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxilato de

metilo como un aceite amarillo (620 mg) que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 291 $[M+H]^+$.

Parte 2. Se agitó una mezcla de 6-metoxi-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo y 6-metoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (Parte 1; 620 mg, 2,46 mmol) y K_2CO_3 (774 mg, 5,6 mmol) en H_2O (5 mL) y MeOH (2 mL) a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío, se diluyó con H_2O y se trató con carbono activado. Los sólidos se retiraron mediante filtración y el filtrado se acidificó a pH 4-5 mediante la adición de HCl concentrado. El precipitado resultante se removió mediante filtración, se lavó (H_2O) y se secó al aire para obtener una mezcla de ácido 6-metoxi-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-5-carboxílico y ácido 6-metoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxílico (580 mg) como un sólido blanco que se usó en la Parte 3 sin purificación adicional. LCMS m/z = 277 $[M+H]^+$.

Parte 3. Se agregó HATU (993 mg, 2,60 mmol) y DIPEA a una mezcla isomérica de ácido 6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-carboxílico y ácido 6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxílico (580 mg, 2,17 mmol) en DMF (10 mL) seguido de la adición de 6-(difluorometil)piridin-2-amina (313 mg, 2,17 mmol), y la mezcla se agitó a 30 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 25 mL). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (Sunfire C18 100*19 mm, 5 μm ; H_2O -MeOH; % orgánico: 40-60) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida (13,5 mg, 1,6 %). LCMS m/z = 403 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,61-1,74 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,69-3,81 (m, 2H), 3,83-3,94 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,30-4,41 (m, 2H), 6,56 (t, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

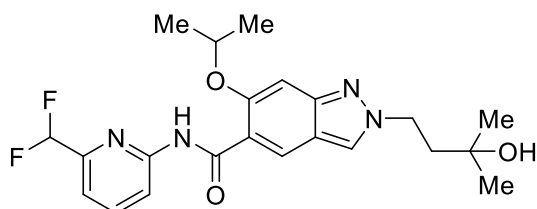
Ejemplo 12: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(3-metoxi-3-metilbutil)-2H-indazol-5-carboxamida



N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(3-metoxi-3-metilbutil)-2H-indazol-5-carboxamida se preparó de una forma análoga al Ejemplo 11 mediante el uso de 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 5), 1-bromo-3-metoxi-3-metilbutano y 6-

(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa: XBridge C18 100*19 mm, 5 μ m; NH_4OH -MeOH al 0,1 %; % orgánico: 50-75) LCMS m/z = 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,25 (s, 6H), 2,22-2,25 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,47-4,50 (m, 2H), 6,56 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

5 Ejemplo 13: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida



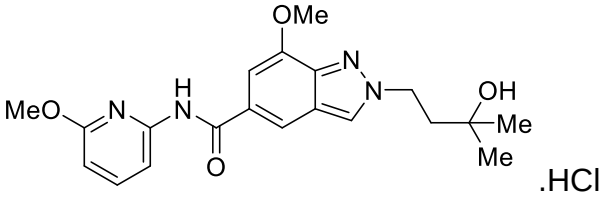
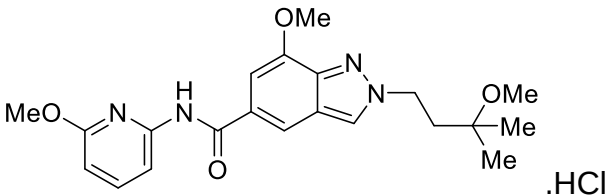
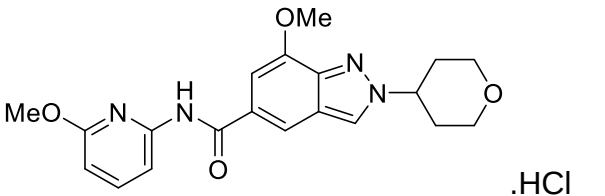
Se agregó K_2CO_3 (79,8 mg, 0,577 mmol) a una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 20, 100 mg, 0,289 mmol) y 4-bromo-2-metilbutan-2-ol (57,9 mg, 0,346 mmol) en DMF (2 mL), y la mezcla se calentó a 110 $^\circ\text{C}$ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 μ m; Fase móvil: H_2O al 40-70 % (10 mM, NH_4HCO_3)-MeCN) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (23,5 mg, 18,7 %).

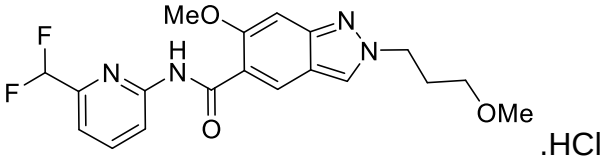
15 LCMS m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 1,28 (s, 6H), 1,57 (d, 6H), 2,10-2,20 (m, 2H), 4,50-4,63 (m, 2H), 4,96 (dt, 1H), 6,45-6,72 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplos 14-17.

Los compuestos del título se prepararon de una forma análoga a la que se describe en el Ejemplo 13 con el indazol adecuado y el agente alquilante adecuado, y se purificaron mediante HPLC preparativa [Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μ m; MeCN/ H_2O (HCl al 0,05 %)] mediante el uso del gradiente que se indica en la siguiente tabla:

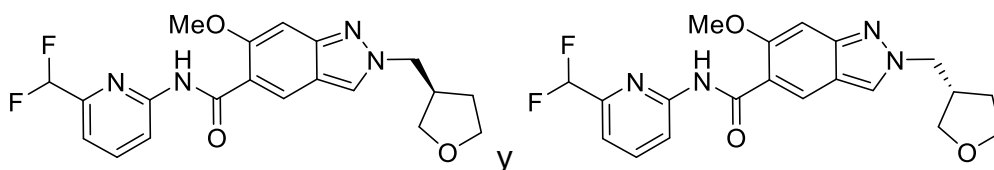
Ejemplo	Estructura/Nombre/Reactivos/Condiciones de HPLC	Rendimiento/Datos
14	Clorhidrato de 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida	Sólido amarillo (7,8 mg, 19,6 %) LCMS m/z = 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 1,28 (s, 6H), 2,19 (t, 2H),

	 Indazol: 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 22) RX: 4-bromo-2-metilbutan-2-ol Gradiente (% orgánico): 34-64	4,02 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,63 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).
15	Clorhidrato de 7-metoxi-2-(3-metoxi-3-metilbutil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol: 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 22) RX: 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxi-3-metilbutilo Gradiente (% orgánico): 45-75	Sólido blanco (6,4 mg, 15,7 %) LCMS m/z = 399 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (500 MHz, MeOH-d ₄) δ: 1,26 (s, 6H), 2,23 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,59 (t, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).
16	Clorhidrato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol: 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 22) RX: 4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo	Sólido blanco (14,4 mg, 22 %) LCMS m/z = 383 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (500 MHz, MeOH-d ₄) δ: 2,17-2,21 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,11-4,15 (m, 2H), 4,74-4,82 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,24 (s,

	Gradiente (% orgánico): 34-64	1H), 7,68 (d, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).
17	Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 21) RX: 1-bromo-3-metoxipropano Gradiente (% orgánico): 49-69	Sólido blanco (21,8 mg, 51 %) LCMS m/z = 391 [M+H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 2,25 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,58 (t, 2H), 6,53-6,77 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

Ejemplos 18 y 19: (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida y (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida

5



[Estereoquímica absoluta asignada de forma arbitraria]

(R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida y (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida se obtuvieron mediante separación por SFC de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 11) (Columna: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm x 30 mm, 5 μm); Fase móvil: 45 % de NH₄OH/IPA al 0,1 %).

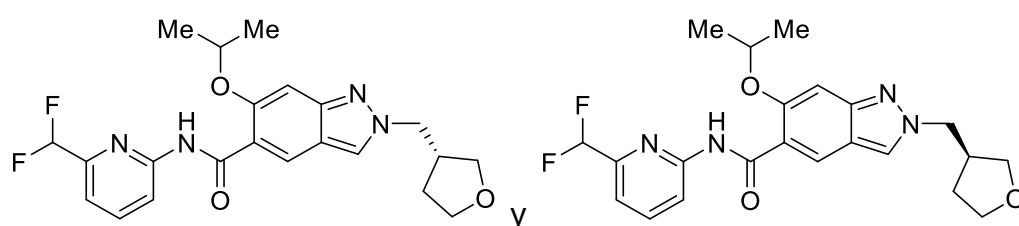
10

Pico 1: Sólido blanco; LCMS m/z = 403 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,71-1,80

(m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 6,51-6,80 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (s, 1H).

Pico 2: Sólido blanco; LCMS m/z = 403 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 1,71-1,80 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,51-6,80 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,54 (s, 1H).

Ejemplos 20 y 21: (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida y (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida



[Estereoquímica absoluta asignada de forma arbitraria]

Se agregó K_2CO_3 (160 mg, 1,15 mmol) a una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 20, 200 mg, 0,577 mmol) y metanosulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (J Med Chem, 2018, 145, 770-789, 135,3 mg, 0,751 mol) en DMF (3 mL) y la mezcla se calentó hasta 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μ m; 49 %-69 % de agua (HCl al 0,05 %)-MeCN) para proporcionar una mezcla enantiomérica de los Ejemplos 20 y 21, que se separó mediante SFC (Columna: Phenomenex-Cellulose-2 250 mm x 30 mm x 5 μ m; Fase móvil: 45 % de NH_4OH/IPA al 0,1 %) para obtener (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida y (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida como sólidos blancos.

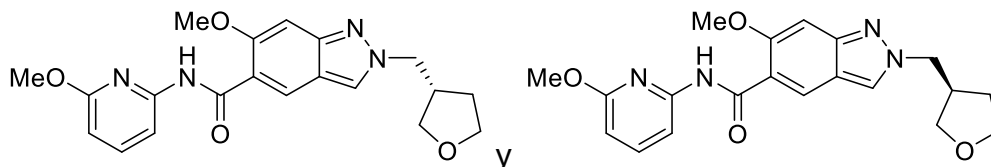
Pico 1: (23 mg, 9,3 %, RT = 6,328 min); LCMS m/z = 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8,63 (s, 1H), 8,40-8,50 (m, 2H), 7,99 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,40-6,70 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 6H).

Pico 2: (25 mg, 10 %, RT = 6,741 min); LCMS m/z = 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) 8,63 (s, 1H), 8,40-8,50 (m, 2H), 7,99 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,40-6,70 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H),

2,95-3,05 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 6H).

Ejemplos 22 y 23: (S)-6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida y (R)-6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida

5



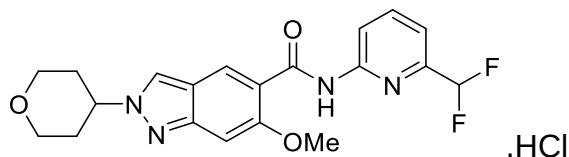
[Estereoquímica absoluta asignada de forma arbitraria]

(S)-6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida y (R)-6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida se obtuvieron mediante separación por SFC (Columna: Chiralpak AD-H 250 mm x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: EtOH 40 % + DEA 0,1 % en CO₂) de trifluoroacetato de 6-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida (ejemplo 1).

Pico 1: LCMS m/z = 383 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,63-1,67 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,33 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

Pico 2: LCMS m/z = 383 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,63-1,67 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,33 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo 24: Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 21, 80 mg, 0,251 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (77,3 mg, 0,302 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó K₂CO₃ (69,5 mg, 0,503 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm; 4 µm; MeCN/H₂O 50-70 % (HCl 0,05 %)) para proporcionar clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-

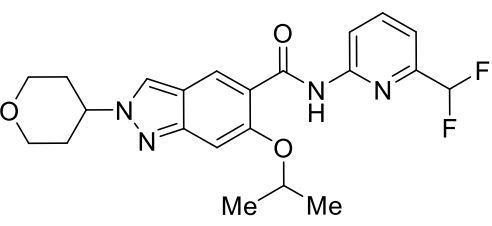
2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (9,9 mg, 19 %). LCMS m/z = 403,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 2,05-2,12 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,00 (d, 2H), 4,67-4,76 (m, 1H), 6,74-7,03 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

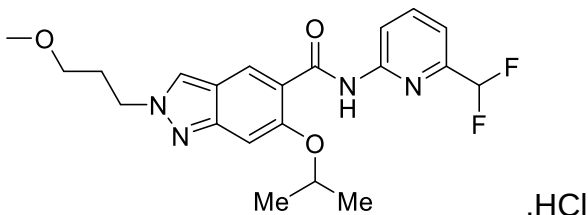
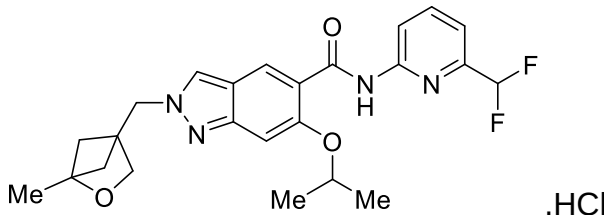
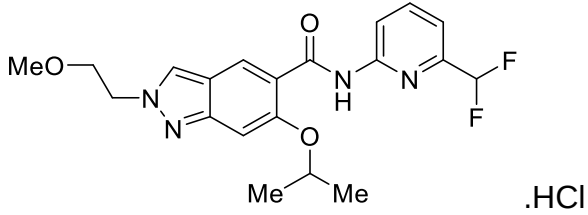
5

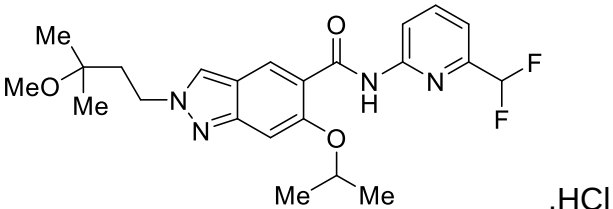
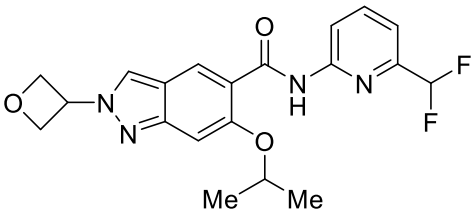
Ejemplos 25-41.

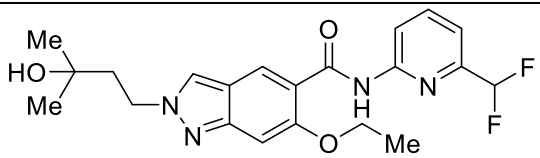
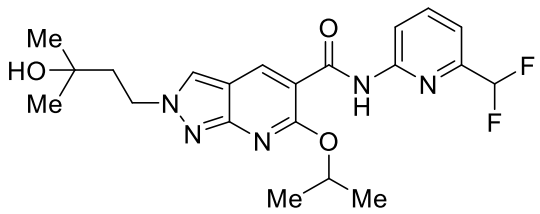
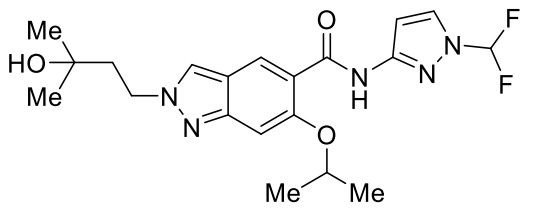
Los compuestos del título se prepararon a partir del indazol adecuado (Indazol-1 a 7) y un agente alquilante adecuado (R-X) mediante el uso de un método similar al descrito para el Ejemplo 24. La tabla contiene los siguientes códigos para los indazoles utilizados:

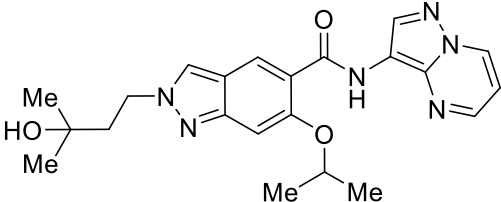
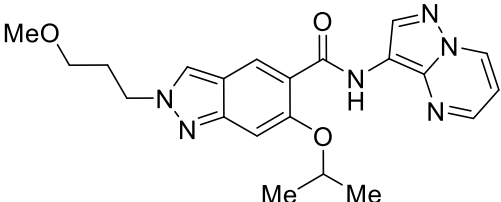
- 10 Indazol-1: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 20); Indazol-2: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-etoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 116); Indazol-3: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida (Preparación 120); Indazol-4: N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 118); Indazol-5: 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 117);
- 15 Indazol-6: 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida (Preparación 119); Indazol-7: 6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida (Preparación 121).

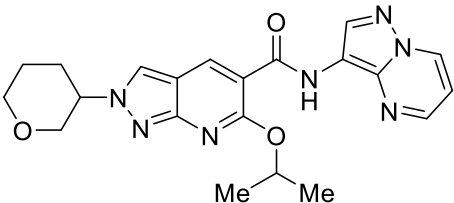
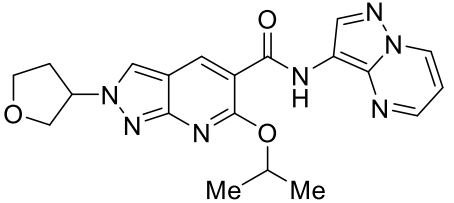
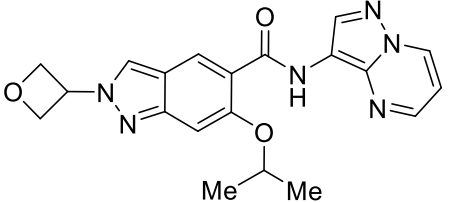
Ejemplo n.º	Nombre/Estructura/Indazol/R-X)/Datos
25	Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  .HCl Indazol-1; R-X: 4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo Gradiente: 49-69 %; Rendimiento: 10 mg, 11,4 %; LCMS m/z = 431,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,59 (d, 6H), 2,22-2,32 (m, 4H), 3,67 (d, 2H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 6,52-6,75 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,66 (s, 2H).
26	Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(3-

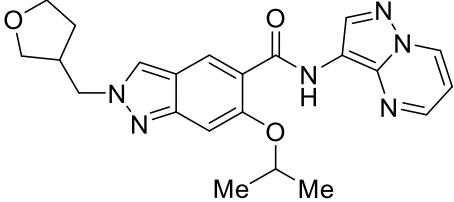
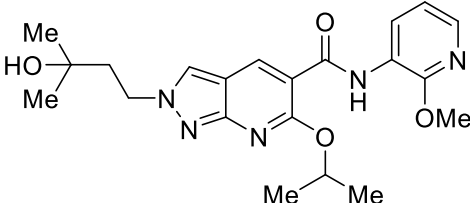
	metoxipropil)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-1; R-X: 1-bromo-3-metoxipropano Gradiente: 49-69 %; Rendimiento: 13 mg, 15,4 %; LCMS m/z = 419,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,56 (d, 6H), 2,22-2,32 (m, 2H), 3,67 (d, 3H), 3,39 (t, 2H), 4,57-4,62 (m, 2H), 4,90-5,00 (m, 1H), 6,52-6,74 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,46-8,52 (m, 2H), 8,62 (s, 1H).
27	Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-1; R-X: 4-metilbencenosulfonato de (1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)metilo (Preparación 26) Gradiente: 57-77 %; Rendimiento: 47 mg, 18 %; LCMS m/z = 457,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,37 (s, 3H), 1,55-1,60 (m, 8H), 1,66 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,47-6,75 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,63 (s, 1H).
28	Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-1; R-X: 1-bromo-2-metoxietano Gradiente: 49-69 %; Rendimiento: 57 mg, 49 %; LCMS m/z = 405,0

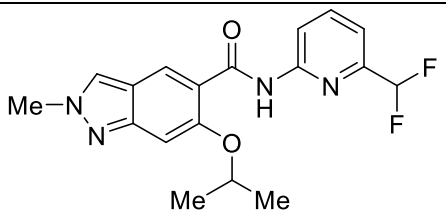
	[M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,59 (d, 6H), 3,22-3,42 (m, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,90-5,00 (m, 1H), 6,52-6,75 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,46-8,52 (m, 2H), 8,64 (s, 1H).
29	Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(3-metoxi-3-metilbutil)-2H-indazol-5-carboxamida  .HCl Indazol-1; R-X: 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxi-3-metilbutilo (Preparación 25) Gradiente: 49-69 %; Rendimiento: 35 mg, 27 %; LCMS m/z = 447,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,23 (s, 6H), 1,59 (d, 6H), 2,22 (t, 2H), 3,12-3,22 (m, 3H), 4,50 (t, 2H), 4,90-5,00 (m, 1H), 6,42-6,75 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,38-8,48 (m, 2H), 8,64 (s, 1H).
30	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(oxetan-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-1; R-X: 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo Gradiente: 57-77 %; Rendimiento: 15 mg, 8 %; LCMS m/z = 403,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,58 (d, 6H), 4,88 (d, 1H), 5,16-5,19 (m, 4H), 5,83-5,87 (m, 1H), 6,50-6,72 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).
31	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-etoxi-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-5-carboxamida

	 Indazol-2; R-X: 4-bromo-2-metilbutan-2-ol HPLC preparativa-Xtimate; 45-75 %. Gradiente: 45-75 %; Rendimiento: 20 mg, 10 %; LCMS m/z = 419,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,27 (s, 6H), 1,63 (t, 3H), 2,14-2,18 (m, 2H), 4,31 (q, 2H), 4,51-4,55 (m, 2H), 6,67-6,70 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,54 (s, 1H).
32	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropoxi-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Indazol-3; R-X: 4-bromo-2-metilbutan-2-ol HPLC preparativa-Xtimate; 45-75 %. Gradiente: 45-75 %; Rendimiento: 62,2 mg, 49,6 %; LCMS m/z = 434,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,28 (s, 6H), 1,58 (d, 6H), 2,14-2,19 (m, 2H), 4,51-4,54 (m, 2H), 5,64-5,71 (m, 1H), 6,49-6,72 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,93 (s, 1H).
33	N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-4; R-X: 4-bromo-2-metilbutan-2-ol HPLC preparativa-Xtimate; 33-63 %. Gradiente: 33-63 %; Rendimiento: 37,9 mg, 14,7 %; LCMS m/z = 422,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,27 (s, 6H), 1,53 (d,

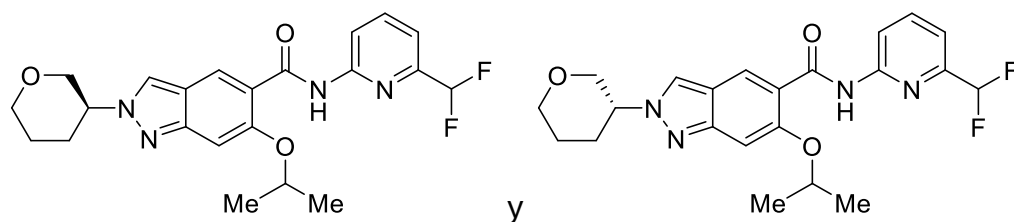
	6H), 2,14-2,18 (m, 2H), 4,53-4,57 (m, 2H), 4,89-4,95 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,27-7,51 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).
34	2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-5; R-X: 4-bromo-2-metilbutan-2-ol HPLC preparativa-Xtimate; 29-49 %. Rendimiento: 22 mg, 10 %; LCMS m/z = 423,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,31 (m, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,18-2,22 (m, 2H), 4,57-4,60 (m, 2H), 5,02-5,07 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,52-8,54 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,84-8,82 (m, 1H).
35	6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-5; R-X: 1-bromo-3-metoxipropano HPLC preparativa-Xtimate; 31-61 %. Rendimiento: 10,1 mg, 10,4 %; LCMS m/z = 409,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,64 (d, 6H), 2,21-2,28 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,83 (d, 1H).
36	6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

	 Indazol-6; R-X: metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo HPLC preparativa-Xtimate; 35-65 % Rendimiento: 16,6 mg, 13 %; LCMS m/z = 422,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,66 (d, 6H), 1,81-1,86 (m, 2H), 2,33-2,35 (m, 1H), 2,42-2,45 (m, 1H), 3,65-3,66 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 4,55-4,57 (m, 1H), 5,87-5,94 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).
37	6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Indazol-6; R-X: metanosulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo HPLC preparativa-Xtimate; 30-60 % Rendimiento: 29,4 mg, 24 %; LCMS m/z = 430,1 [M+Na]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,66 (d, 6H), 2,55-2,63 (m, 2H), 4,01-4,06 (m, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 2H), 5,21-5,23 (m, 1H), 5,89-5,92 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).
38	6-isopropoxi-2-(oxetan-3-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-5; R-X: metanosulfonato de oxetan-3-ilo HPLC preparativa-Xtimate; 30-60 %.

	Rendimiento: 29,4 mg, 24 %; LCMS m/z = 393,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,64 (d, 6H), 5,03-5,07 (m, 1H), 5,14-5,20 (m, 4H), 5,82-5,88 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,81-8,85 (m, 2H).
39	6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida  Indazol-5; R-X: metanosulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo HPLC preparativa-Xtimate; 30-60 %. Rendimiento: 22,7 mg, 22,5 %; LCMS m/z = 421,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,63 (d, 6H), 1,70-1,79 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,94-3,04 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,98-5,04 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,81-8,84 (m, 2H).
40	2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Indazol-7; R-X: 4-bromo-2-metilbutan-2-ol HPLC preparativa-Xtimate; 45-75 %. Rendimiento: 10,1 mg, 11,8 %; LCMS m/z = 414,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,28 (s, 6H), 1,59 (d, 6H), 2,15-2,19 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,50-4,60 (m, 2H), 5,81-5,87 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H).
41	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-metil-2H-indazol-5-carboxamida

	 Indazol-1; R-X: metanosulfonato de metilo HPLC preparativa-YMC; 55-85 %. Gradiente: 55-85 %; Rendimiento: 28,4 mg, 22,8 %; LCMS m/z = 361,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,54 (d, 6H), 4,18 (s, 3H), 4,90-4,97 (m, 1H), 6,44-6,73 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,59 (s, 1H).
--	--

Ejemplo 42 y 43: (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida y (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

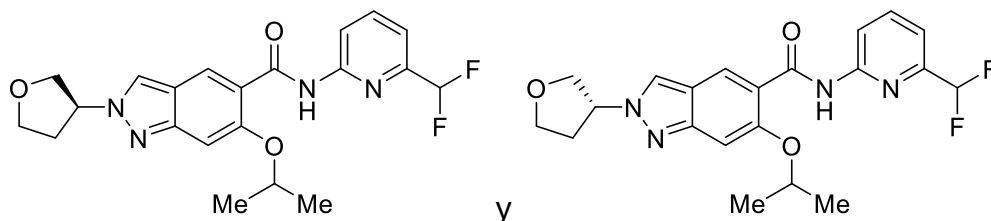
A una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 20, 500 mg, 1,44 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo (442 mg, 1,73 mmol) en DMF (8 mL) se le agregó K₂CO₃ (398 mg, 2,88 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 30mm, 4 μm; MeCN/H₂O 58-78 % (HCl 0,05 %)) para proporcionar N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (50 mg, 8 %). La purificación adicional mediante SFC preparativa (Daicel Chiralcel OD-H; 250 x 30 mm, 5 μm; IPA al 30 % + NH₄OH al 0,1 % en CO₂) proporcionó (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida y (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 42; Rendimiento: 22 mg, 44 %; LCMS m/z = 431,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,57 (d, 6H), 1,80-1,82 (m, 2H), 2,31-2,33 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 1H),

3,90-3,92 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,58-4,60 (m, 1H), 4,93-4,95 (m, 1H), 6,58-6,72 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,44-8,50 (m, 2H), 8,61 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 43; Rendimiento: 18 mg, 36 %; LCMS m/z = 431,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 1,57 (d, 6H), 1,80-1,82 (m, 2H), 2,31-2,33 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 1H), 3,90-3,92 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,58-4,60 (m, 1H), 4,93-4,95 (m, 1H), 6,58-6,72 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,44-8,50 (m, 2H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplos 44 y 45: (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida y (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



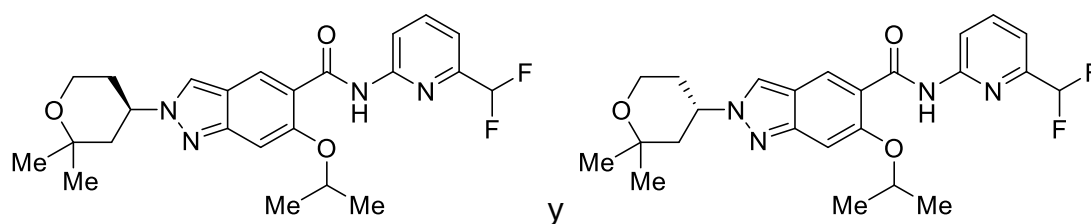
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

Los compuestos del título se prepararon a partir de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 20) y 4-metilbencenosulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo mediante el uso de un método análogo al descrito para los Ejemplos 42 y 43. La SFC preparativa (Daicel Chiralcel OD-H; 250 x 30 mm, 5 μ m; IPA al 45 % + NH_4OH al 0,1 % en CO_2) proporcionó (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida y (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 44; Rendimiento: 27 mg, 38,6 %; LCMS m/z = 417,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 1,46 (d, 6H), 2,35-2,37 (m, 1H), 2,51-2,53 (m, 1H), 3,86-3,89 (m, 1H), 4,06-4,09 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 4,82-4,84 (m, 1H), 5,22-5,34 (m, 1H), 6,50-6,61 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,33-8,35 (m, 2H), 8,51 (s, 1H).

*Pico 1, Ejemplo 45; Rendimiento: 25 mg, 35,7 %; LCMS m/z = 417,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 1,46 (d, 6H), 2,35-2,37 (m, 1H), 2,51-2,53 (m, 1H), 3,86-3,89 (m, 1H), 4,06-4,09 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 4,82-4,84 (m, 1H), 5,22-5,34 (m, 1H), 6,50-6,61 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,33-8,35 (m, 2H), 8,51 (s, 1H).

Ejemplos 46 y 47: (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida y (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida



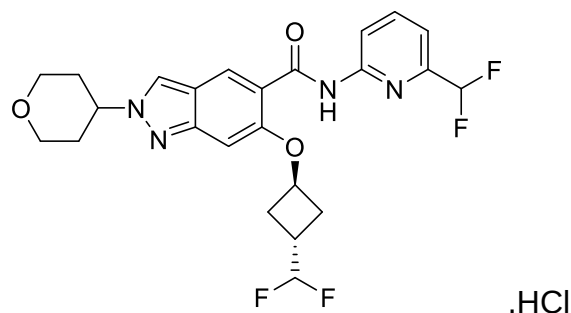
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

Los compuestos del título se prepararon a partir de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 20) y metanosulfonato de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il mediante el uso de un método análogo al descrito para los Ejemplos 42 y 43. La SFC preparativa (Daicel Chiralcel OD-H; 250 x 30 mm, 10 µm; EtOH al 55 % + NH₄OH al 0,1 % en CO₂) proporcionó (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida y (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 46; Rendimiento: 16 mg, 34,9 %; LCMS m/z = 459,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,35 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,59 (d, 6H), 2,08-2,10 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 3H), 3,94-3,96 (m, 2H), 4,98-5,01 (m, 2H), 6,52-6,74 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,19-8,47 (m, 2H), 8,65 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 47; Rendimiento: 15 mg, 37,5 %; LCMS m/z = 459,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,35 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,59 (d, 6H), 2,08-2,10 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 3H), 3,94-3,96 (m, 2H), 4,98-5,01 (m, 2H), 6,52-6,74 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,19-8,47 (m, 2H), 8,65 (s, 1H).

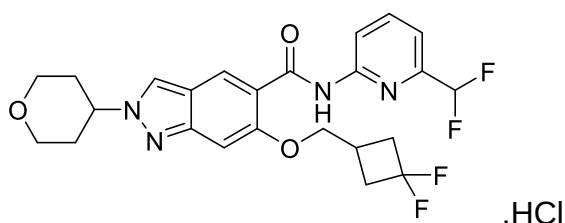
Ejemplo 48: Clorhidrato de 6-((1R,3R)-3-(difluorometil)ciclobutoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 123, 50 mg, 0,129 mmol) y metanosulfonato de 3-(difluorometil)ciclobutilo (Preparación 28, 55 mg, 70 % de pureza) en DMF (3 mL) se le agregó K₂CO₃ (53 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 14 h. La mezcla se

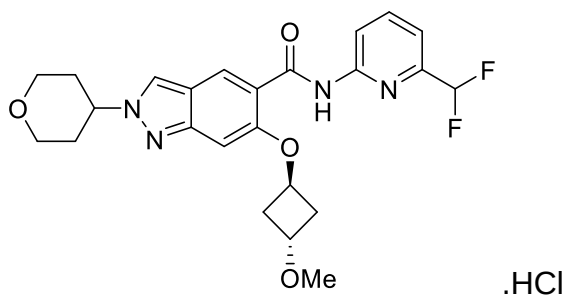
filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm 4 µm; MeCN/H₂O al 20-40 % (HCl al 0,05 %) para proporcionar clorhidrato de 6-((1*r*,3*r*)-3-(difluorometil)ciclobutoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (8,2 mg, 12,9 %). LCMS *m/z* = 493,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 2,10-2,20 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 6,00-6,25 (m, 1H), 6,50-6,80 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,40-8,50 (m, 2H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 49: Clorhidrato de 6-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



El clorhidrato de 6-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida se preparó a partir de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 123) y metanosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo mediante el uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 48. LCMS *m/z* = 493,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 2,17-2,30 (m, 4H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,85-2,94 (m, 3H), 3,64-3,69 (m, 2H), 4,13-4,17 (m, 2H), 4,34-4,36 (m, 2H), 4,77-4,80 (m, 1H), 6,52-6,75 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,56 (d, 1H).

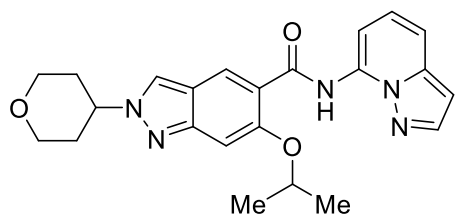
Ejemplo 50: Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-((1*R*,3*R*)-3-metoxiciclobutoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



El clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida se preparó a partir de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 123) y

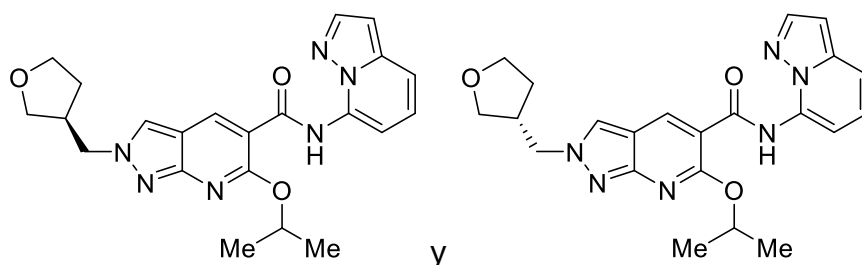
metanosulfonato de 3-metoxiciclobutilo (Preparación 29) mediante el uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 48. LCMS m/z = 473,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 2,20-2,30 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 6,50-6,75 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,45-8,46 (m, 2H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 51: 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de 7-yodopirazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0,123 mmol) en tolueno (3 mL) se le agregó 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Preparación 125, 44,8 mg, 0,148 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,3 mg, 12,3 μ mol), Xantphos (14,2 mg, 24,6 μ mol) y Cs_2CO_3 (80,1 mg, 0,246 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h en N_2 . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triart C18 150 x 30 mm x 5 μ m; MeCN/ H_2O al 58-85 % (FA al 0,225 %)) para obtener 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (21,8 mg, 42,3 %). LCMS m/z = 420,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,68 (d, 6H), 2,16-2,36 (m, 4H), 3,55-3,69 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,94-5,01 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,94-8,12 (m, 3H), 8,80 (s, 1H), 11,99 (s, 1H).

Ejemplos 52 y 53: (S)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (R)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

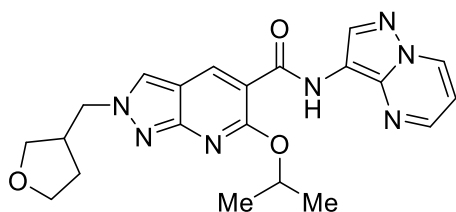
A una solución de 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida (Preparación 124, 123 mg, 0,406 mmol) en tolueno (2 mL) se le agregó 7-

bromopirazolo[1,5-a]piridina (40 mg, 0,203 mmol), Cs₂CO₃ (132 mg, 0,406 mmol), Xantphos (23,5 mg, 0,041 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,6 mg, 0,020 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C en N₂. La reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 150 x 30 mm x 5 µm, MeCN/H₂O al 60-90 % (NH₄OH al 0,04 % + NH₄HCO₃ 10 mM) para obtener 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida como un sólido blanco (50 mg, 58 %). La purificación adicional mediante SFC preparativa (Daicel Chiralcel OJ-H; 250 x 30 mm, 5 µm; EtOH al 25-30 % + NH₄OH al 0,1 % en CO₂) proporcionó (S)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (R)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 52 (12,5 mg, 24,4 %); LCMS m/z = 421,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,69 (d, 6H), 1,72-1,80 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,97-3,03 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 5,92-5,98 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 53 (11,1 mg, 21,9 %); LCMS m/z = 421,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,70 (d, 6H), 1,73-1,80 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,76-3,83 (m, 2H), 3,92-3,97 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 5,92-5,98 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

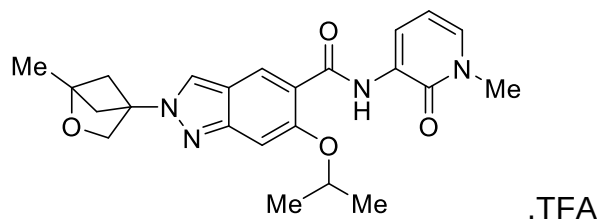
Ejemplo 54: 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



A una solución de ácido 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 104, 80 mg, 0,262 mmol) en piridina (2 mL) se le agregó pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (70,3 mg, 0,524 mmol) y T3P® (50 % en peso en EtOAc, 2 mL) en N₂ y la mezcla se agitó a ta durante 14 h. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE/EtOAc; 3/1-0/1) para proporcionar 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-

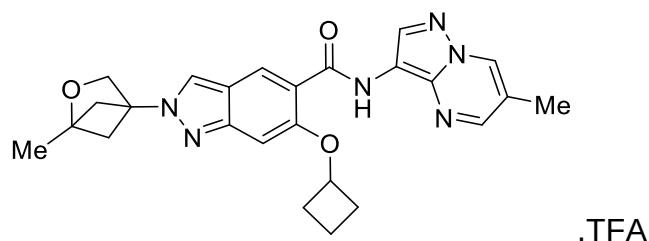
b]piridina-5-carboxamida como un sólido amarillo (70 mg, 60 %). LCMS m/z = 422,0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 1,65 (d, 6H), 1,71-1,80 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,90-3,97 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 5,74-5,81 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,01 (s, 1H).

Ejemplo 55: Trifluoroacetato de 6-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 97, 38,3 mg, 0,121 mmol) en piridina (1 mL) se le agregó 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona (29,2 mg, 0,182 mmol) y T3P (50 % en peso en EtOAc, 0,36 mL) en N_2 y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 30 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa-Sunfire (gradiente, 5-55 %) para obtener trifluoroacetato de 6-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido blanco (37,1 mg, 57 %). LCMS m/z = 423,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,41-1,57 (m, 9H), 2,18 (dd, 2H), 2,33-2,44 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 5,00 (spt, 1H), 6,31 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).

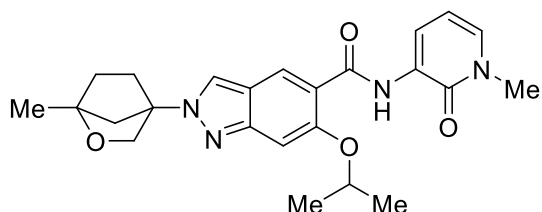
Ejemplo 56: Trifluoroacetato de 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una mezcla de ácido 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 98, 40 mg, 0,122 mmol) y clorhidrato de 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (33,7 mg, 0,183 mmol) en piridina (1 mL) se le agregó T3P® (50 % en

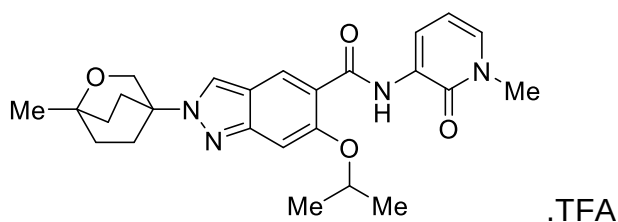
peso en EtOAc, 388 mg, 0,609 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 5 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (3 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa-Sunfire (gradiente, 5-65 %) para obtener 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (13,8 mg, 24,7 %). LCMS m/z = 459,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,72-1,85 (m, 1H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,18 (dd, 2H), 2,34 (d, 3H) 2,39-2,43 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,06 (quin, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,93 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 57: 6-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una mezcla de ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 96, 38,7 mg, 0,117 mmol) y 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona (28,2 mg, 0,176 mmol) en piridina (1 mL) se le agregó T3P® (50 % en peso en EtOAc, 373 mg, 0,586 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 5 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (3 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa-XSelect (gradiente, 5-65 %) para obtener 6-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (22,3 mg, 34,6 %). LCMS m/z = 437,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36-1,47 (m, 3H), 1,51 (d, 6H), 1,78 - 1,89 (m, 1H), 1,97 (td, 1H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 3H), 4,01 (dd, 1H), 4,08 (d, 1H), 5,00 (spt, 1H), 6,31 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 58: Trifluoroacetato de 6-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una mezcla de ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 95, 40 mg, 0,116 mmol) y 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona (28,0 mg, 0,174 mmol) en piridina (1 mL) se le agregó T3P® (50 % en peso en EtOAc, 370 mg, 0,581 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 5 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (3 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa-Sunfire (gradiente, 5-60 %) para obtener 6-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (34,4 mg, 65,7 %). LCMS m/z = 451,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,13 (s, 3H), 1,51 (d, 6H), 1,81-2,01 (m, 4H), 2,25 (td, 2H), 2,38 (td, 2H), 3,45-3,63 (m, 3H), 4,02-4,22 (m, 2H), 5,00 (spt, 1H), 6,30 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

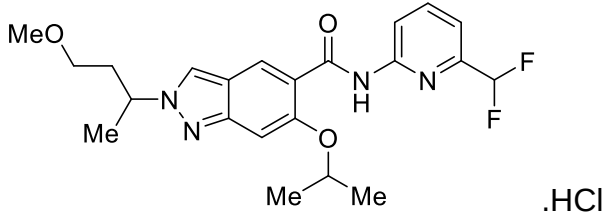
15 Ejemplos 59-103.

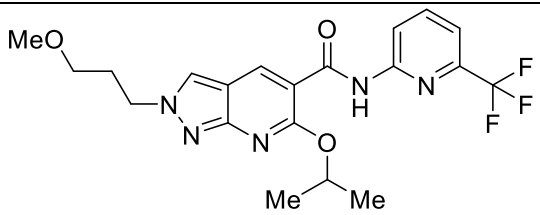
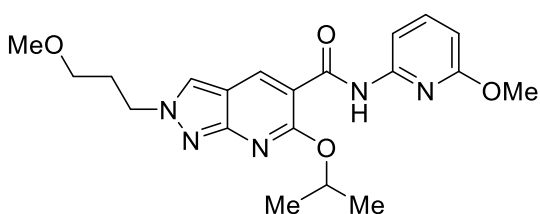
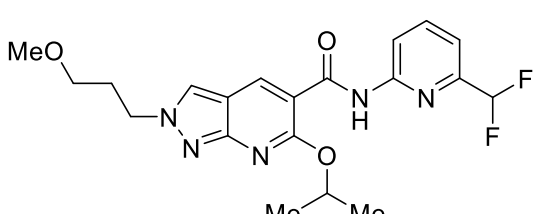
Los compuestos del título se prepararon a partir del ácido carboxílico adecuado (Ácido-1 a Ácido-13, a continuación) y la amina adecuada (R-NH₂) mediante el uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 58. Purificación tal como se indica en la tabla.

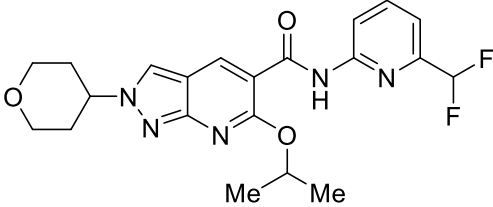
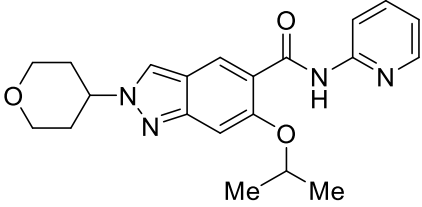
Ácido-1: Ácido 6-isopropoxi-2-(4-metoxibutan-2-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 90); Ácido-2: Ácido 6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 107); Ácido-3: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 108); Ácido-4: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 91); Ácido-5: Ácido 6-isopropoxi-2-((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 102); Ácido-6: Ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 92); Ácido-7: Ácido 6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 104); Ácido-8: Ácido 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 98); Ácido-9: Ácido 6-etoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 100); Ácido-10: Ácido 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 99);

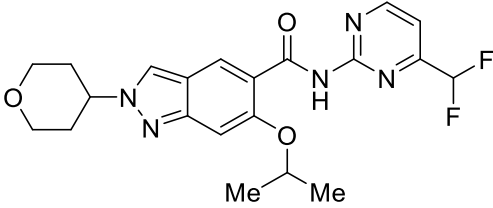
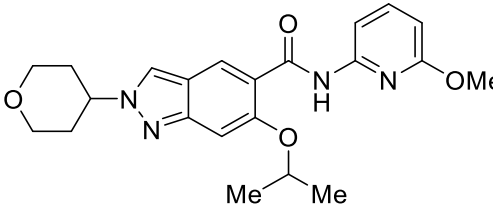
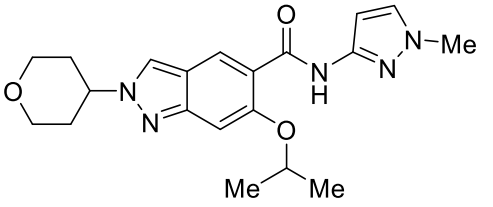
Ácido-11: Ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 97); Ácido-12: Ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 96); Ácido-13: Ácido 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 95); Ácido-17: Ácido 6-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (Preparación 137).

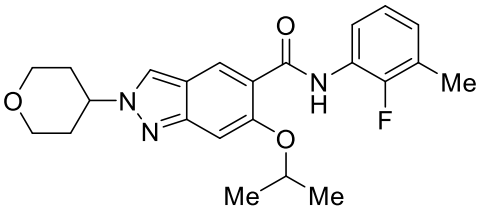
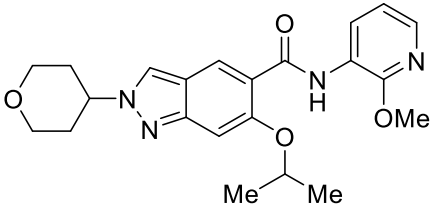
Las condiciones de HPLC en la siguiente tabla se refieren a las siguientes columnas. HPLC preparativa-Synergi = Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 mm; MeCN/H₂O + HCl al 0,05 %; HPLC preparativa-YMC = YMC-Actus Triart C18 150 x 30 mm, 5 µm; MeCN/H₂O (HCO₂H al 0,225 %); Prep-HPLC-DuraShell = Agela DuraShell C18 150 x 25 mm, 5 µm; MeCN/H₂O (NH₄OH al 0,04 % + NH₄HCO₃ 10 mM); HPLC preparativa-Xtimate = Welch Xtimate C18 150 x 25 mm, 5 µm; MeCN/H₂O (NH₄HCO₃ 10 mM); HPLC preparativa-Gemini = Phenomenex Gemini NX-C1 75 x 30 mm, 3 µm; MeCN/H₂O (NH₄OH al 0,04 % + NH₄HCO₃ 10 mM); HPLC preparativa-Sunfire = Waters Sunfire C18 100 x 19 mm, 5 µm; MeOH/H₂O + TFA al 0,1 %; HPLC preparativa-XSelect = Waters XSelect CSH Prep C18 100 x 19 mm, 5 µm; MeOH/H₂O + NH₄OH al 0,1 %

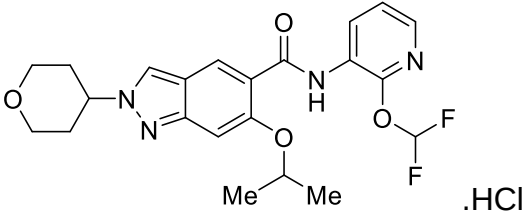
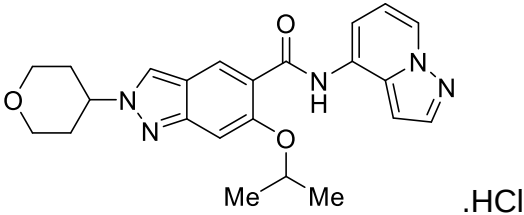
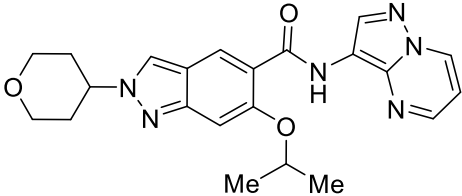
Ejemplo n.º	Nombre/Estructura/HPLC/Reactivos/Datos
59	Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(4-metoxibutan-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Synergi; 49-69 % Reactivos: Ácido-1; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina 51 mg, 22 %. LCMS m/z = 433,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,57 (d, 6H), 1,66 (d, 3H), 2,15-2,20 (m, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 2H), 4,90-5,00 (m, 1H), 6,50-6,75 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,40-8,50 (m, 2H), 8,63 (s, 1H).
60	Clorhidrato de 6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

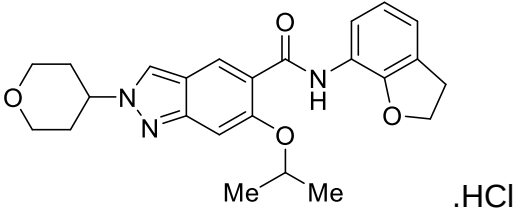
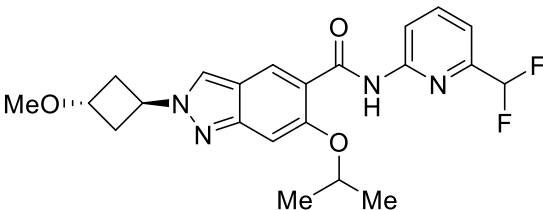
	 .HCl 66-86 % HPLC preparativa-Synergi Reactivos: Ácido-2; RNH₂: 6-(trifluorometil)piridin-2-amina 10,5 mg, 8,7 %. LCMS m/z = 438,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,58 (d, 6H), 2,21-2,27 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 5,67-5,72 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,56-8,58 (m, 1H), 8,97 (s, 1H).
61	Clorhidrato de 6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  .HCl 58-78 % HPLC preparativa-Synergi Reactivos: Ácido-2; RNH₂: 6-metoxipiridin-2-amina 67 mg, 61 %. LCMS m/z = 400,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,60 (d, 6H), 2,21-2,27 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,50 (t, 2H), 5,67-5,72 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).
62	Clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  .HCl 56-66 % HPLC preparativa-Synergi Reactivos: Ácido-2; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina 45,7 mg, 39,8 %. LCMS m/z = 420,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,58 (d, 6H), 2,21-2,27 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,37 (t, 2H),

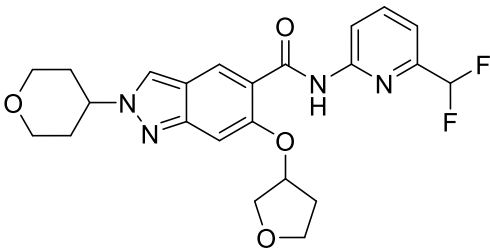
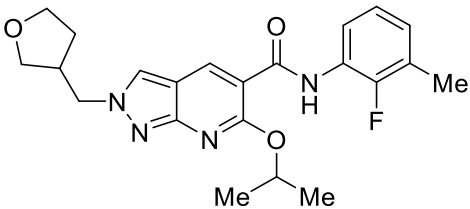
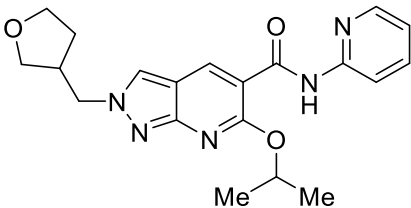
	4,50 (t, 2H), 5,67-5,73 (m, 1H), 6,50-6,73 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,96 (s, 1H).
63	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  55-75 % HPLC preparativa-Synergi Reactivos: Ácido-3; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina 14,7 mg, 13,5 %. LCMS m/z = 432,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,59 (d, 6H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 3,61-3,68 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 4,68-4,76 (m, 1H), 5,67-5,74 (m, 1H), 6,48-6,76 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 8,45-8,48 (m, 2H), 8,97 (s, 1H).
64	Formiato de 6-isopropoxi-N-(piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  .HCO₂H HPLC preparativa-YMC; 44-68 % Reactivos: Ácido-4; RNH₂: piridin-2-amina 45 mg, 34,5 %. LCMS m/z = 381,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,45-1,47 (d, 6H), 2,07-2,13 (m, 4H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,99-4,03 (m, 2H), 4,76-4,77 (m, 1H), 4,96-4,97 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,83-7,85 (d, 1H), 8,28-8,30 (d, 1H), 8,36-8,37 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).
65	Clorhidrato de N-(4-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida

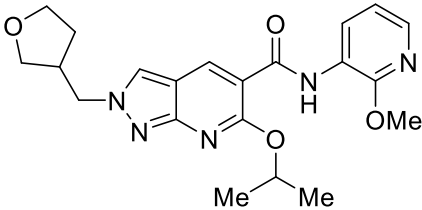
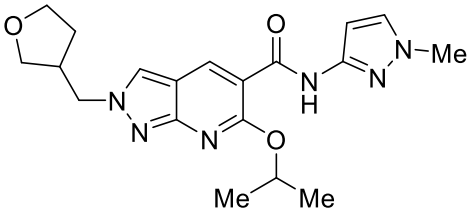
	 .HCl 41-61 % HPLC preparativa-Synergi Reactivos: Ácido-4; RNH₂: 4-(difluorometil)pirimidin-2-amina 33 mg, 46 %. LCMS m/z = 432,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,61 (d, 6H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,18-4,22 (m, 2H), 4,98-5,01 (m, 1H), 5,30 (brs, 1H), 6,41-6,64 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,88-8,91 (m, 2H), 10,88 (s, 1H).
66	6-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-DuraShell; 45-75 %. Reactivos: Ácido-4; RNH₂: 6-metoxipiridin-2-amina 31,5 mg, 46,7 %. LCMS m/z = 411,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,61 (d, 6H), 2,18-2,33 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,15-4,23 (m, 2H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,84-4,93 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,63(t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,08(s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).
67	6-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-DuraShell; 26-56 %. Reactivos: Ácido-4; RNH₂: 1-metil-1H-pirazol-3-amina 35,2 mg, 55,9 %. LCMS m/z = 384,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz,

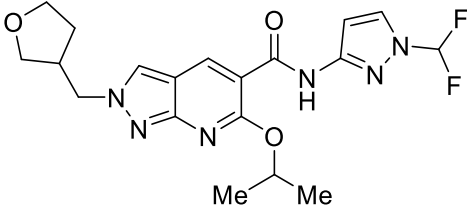
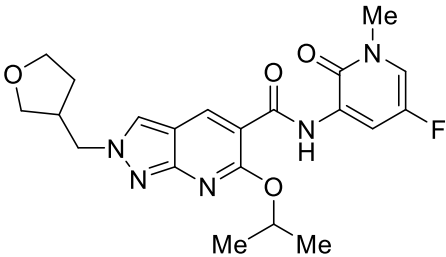
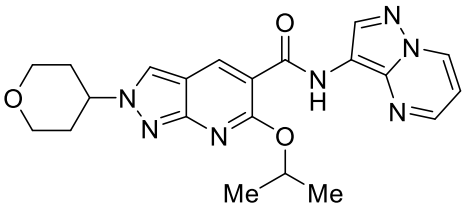
	CDCl₃) δ: 1,57 (d, 6H), 2,19-2,32 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,78-4,88 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,56 (s, 1H).
68	N-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-YMC; 65-90 %. Reactivos: Ácido-4; RNH₂: 2-Fluoro-3-metilanilina 45,7 mg, 67,9 %. LCMS m/z = 412,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (d, 6H), 2,22-2,30 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 3,58-3,85 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H), 4,85-4,93 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).
69	6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Xtimate; 39-69 %. Reactivos: Ácido-4; RNH₂: 2-metoxipiridin-3-amina 45,9 mg, 67,9 %. LCMS m/z = 411,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (d, 6H), 2,20-2,32 (m, 4H), 3,56-3,65 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H), 4,86-4,93 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H), 10,49 (s, 1H).
70	Clorhidrato de N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida

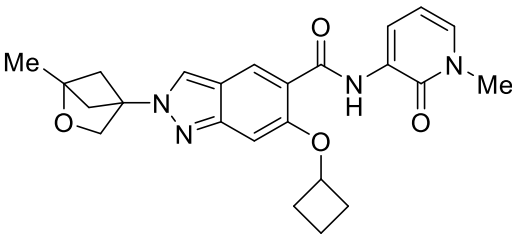
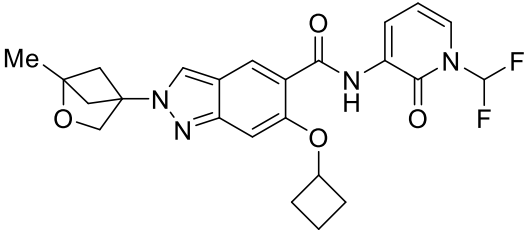
	 52-72 % HPLC preparativa-Synergi Reactivos: Ácido-4; RNH₂: 2-(difluorometoxi)piridin-3-amina 50 mg, 40 %. LCMS m/z = 447,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,58 (d, 6H), 2,20-2,28 (m, 4H), 3,62-3,67 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 2H), 4,77-4,79 (m, 1H), 4,99-5,04 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,60-7,90 (m, 1H), 7,94 (q, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,90-8,92 (m, 1H).
71	Clorhidrato de 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  41-61 % HPLC preparativa-Synergi Reactivos: Ácido-4; RNH₂: pirazolo[1,5-a]piridin-4-amina 60 mg, 87 %. LCMS m/z = 420,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,62 (d, 6H), 2,19-2,25 (m, 2H), 2,41-2,44 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,19-4,23 (m, 2H), 5,01-5,05 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 8,45-8,47 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).
72	6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-YMC; 40-65 %.

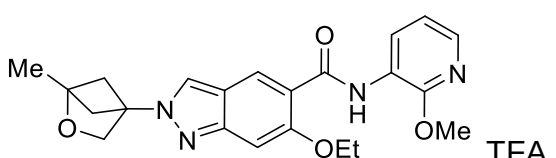
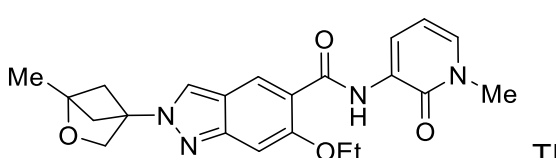
	Reactivos: Ácido-4; RNH₂: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 55,7 mg, 57,5 %. LCMS m/z = 421,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,64 (d, 6H), 2,16-2,29 (m, 4H), 3,62-3,68 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 2H), 4,73-4,76 (m, 1H), 5,01-5,04 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 8,47-8,51 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,82-8,86 (m, 2H).
73	Clorhidrato de N-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  56-76 % HPLC preparativa-Synergi Reactivos: Ácido-4; RNH₂: 2,3-dihidrobenzofuran-7-amina 56 mg, 80 %. LCMS m/z = 422,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (d, 6H), 2,24-2,32 (m, 4H), 3,31 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,64-4,67 (m, 2H), 4,68 (brs, 1H), 4,89-4,92 (m, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).
74	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((1R,3R)-3-metoxiciclobutil)-2H-indazol-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-5; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina CombiFlash: EtOAc/PE; 0,1-1:1 175 mg, 49 %. LCMS m/z = 431,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,57 (d, 6H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,20-5,30 (m, 1H), 6,50-6,75 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,40-8,50 (m, 2H), 8,61 (s, 1H).
75	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-

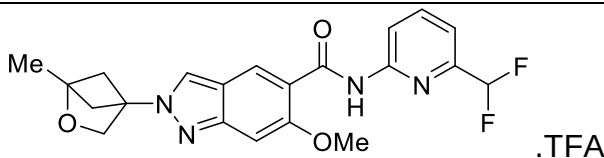
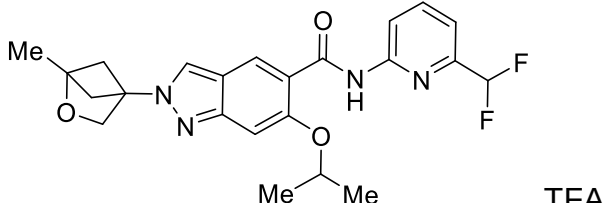
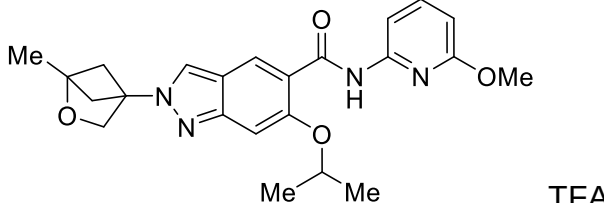
	((tetrahydrofuran-3-il)oxi)-2H-indazol-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-6; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina HPLC preparativa-Xtimate; 38-65 %. 35 mg, 36 %. LCMS m/z = 459,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,23-2,33 (m, 4H), 2,38-2,54 (m, 2H), 3,62 (td, 2H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,12-4,28 (m, 5H), 4,58-4,66 (m, 1H), 5,22-5,26 (m, 1H), 6,38-6,62 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,52(d, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).
76	N-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropoxi-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-7; RNH₂: 2-Fluoro-3-metilanilina 60-80 % HPLC preparativa-Synergi 15,1 mg, 18,6 %. LCMS m/z = 413,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,57 (d, 6H), 1,71-1,80 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 5,76-5,83 (m, 1H), 7,00-7,11 (m, 2H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).
77	6-isopropoxi-N-(piridin-2-il)-2-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-7; RNH₂: piridin-2-amina

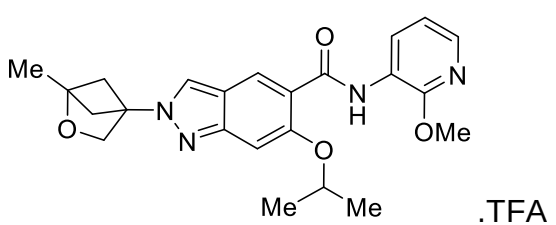
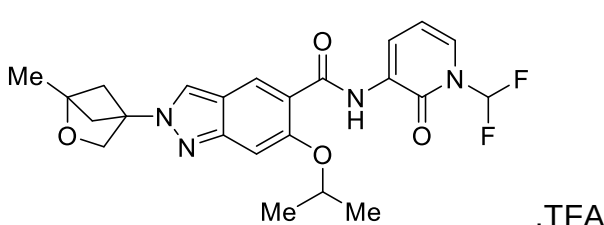
	36-56 % HPLC preparativa-Synergi 32,7 mg, 41,5 %. LCMS m/z = 382,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,58 (d, 6H), 1,71-1,80 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,90-3,97 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 5,68-5,75 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,81-7,87 (m, 1H), 8,32-8,36 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).
78	6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-7; RNH₂: 2-metoxipiridin-3-amina 51-71 % HPLC preparativa-Synergi 30,6 mg, 44,4 %. LCMS m/z = 412,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,59 (d, 6H), 1,71-1,80 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,06-3,03 (m, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,26 (d, 2H), 5,80-5,87 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,79-8,82 (m, 1H), 9,02 (s, 1H).
79	6-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-7; RNH₂: 1-metil-1H-pirazol-3-amina 32-52 % HPLC preparativa-Synergi 26,2 mg, 40,8 %. LCMS m/z = 385,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,56 (d, 6H), 1,70-1,79 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 5,67-5,74 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,89 (s, 1H).
80	N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-

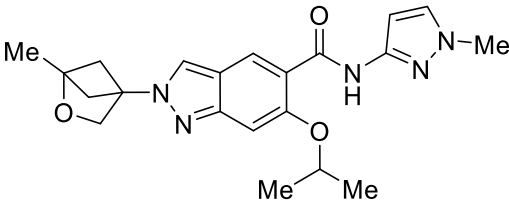
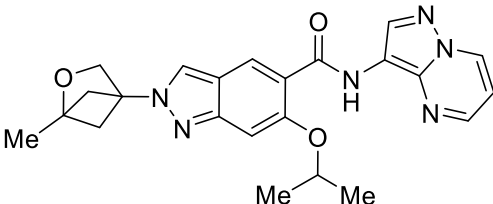
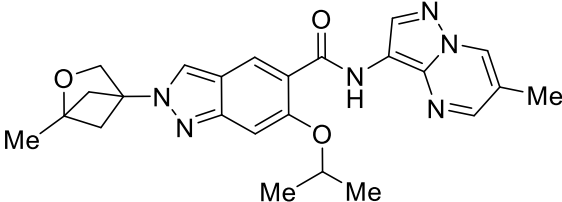
	3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-7; RNH₂: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina HPLC preparativa-Gemini; 33-63 %. 28,6 mg, 48,6 %. LCMS m/z = 443,0 [M+Na]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,55 (d, 6H), 1,71-1,78 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 5,66-5,72 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,53 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).
81	N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-7; RNH₂: 3-amino-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona HPLC preparativa-Xtimate; 32-62 %. 47,8 mg, 68 %. LCMS m/z = 452,0 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,63(d, 6H), 1,67-1,80 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 1H), 3,06-3,17 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 4H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 5,85-5,98 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,60-8,70 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).
82	6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-3; RNH₂: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina

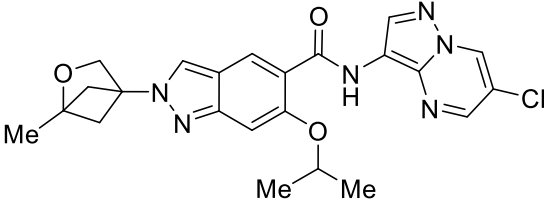
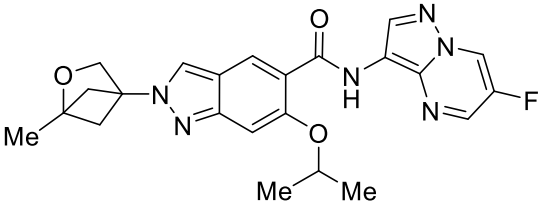
	HPLC preparativa-Xtimate; 28-58 %. 10,7 mg, 19,2 %. LCMS m/z = 444,1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,66 (d, 6H), 2,23-2,27 (m, 2H), 2,28-2,34 (m, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 5,88-5,94 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41-8,43 (m, 1H), 8,60-8,63 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).
83	Trifluoroacetato de 6-ciclobutoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  .TFA HPLC preparativa-Sunfire; 5-60 % Reactivos: Ácido-8; RNH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona 34 mg, 36,7 %. LCMS m/z = 435,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ: 1,37-1,57 (m, 3H), 1,66-1,85 (m, 1H), 1,91 (qt, 1H), 2,17 (dd, 2H), 2,34-2,43 (m, 2H), 2,55-2,64 (m, 4H), 3,51-3,62 (m, 3H), 4,05-4,18 (m, 2H), 5,00 (quin, 1H), 6,27-6,37 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).
84	Trifluoroacetato de 6-ciclobutoxi-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  .TFA HPLC preparativa-Sunfire; 10-70 % Reactivos: Ácido-8; RNH_2: 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona 9,1 mg, 15,9 %. LCMS m/z = 471,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ: 1,46-1,54 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H),

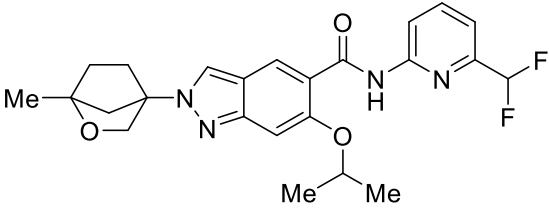
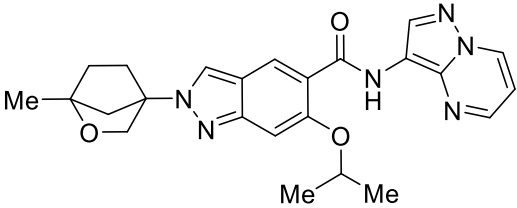
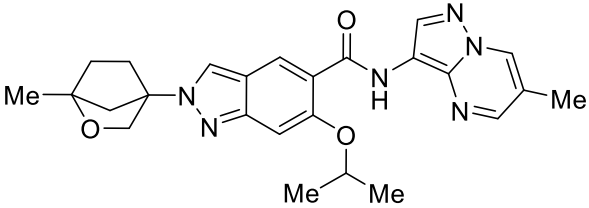
	2,18 (dd, 2H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,02 (quin, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,49-7,63 (m, 1H), 7,87-8,16 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).
85	Trifluoroacetato de 6-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Sunfire; 5-65 % Reactivos: Ácido-9; RNH₂: 2-metoxipiridin-3-amina 34,1 mg, 60,8 %. LCMS m/z = 409,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,59 (t, 3H), 2,18 (dd, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H), 10,48 (s, 1H).
86	Trifluoroacetato de 6-etoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Sunfire; 5-50 % Reactivos: Ácido-9; RNH₂: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona 33,7 mg, 60,1 %. LCMS m/z = 409,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,62 (t, 3H), 2,18 (dd, 2H), 2,36-2,44 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,31 (q, 2H), 6,27-6,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).
87	Trifluoroacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-metoxi-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida

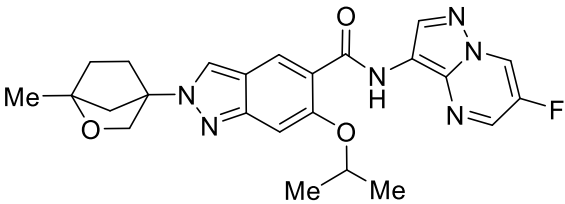
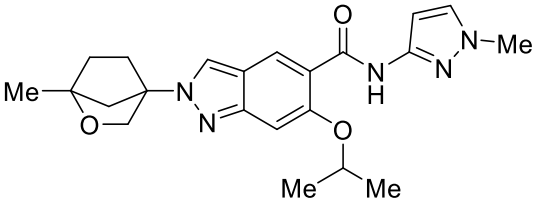
	 HPLC preparativa-Sunfire; 5-60 % Reactivos: Ácido-10; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina 21,7 mg, 38,7 %. LCMS m/z = 415,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,50 (s, 3H), 2,18 (dd, 2H), 2,35-2,44 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 6,78-7,04 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).
88	Trifluoroacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Sunfire; 10-90 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina 57,7 mg, 64,3 %. LCMS m/z = 443,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,62 (d, 6H), 1,67 (s, 3H), 2,39-2,54 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 4,97 (spt, 1H), 6,59 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,92 (br s, 1H).
89	Trifluoroacetato de 6-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Sunfire; 10-70 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: 6-metoxipiridin-2-amina 32,4 mg, 63,3 %. LCMS m/z = 423,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,42-1,62 (m, 9H), 2,18 (dd, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 3,85

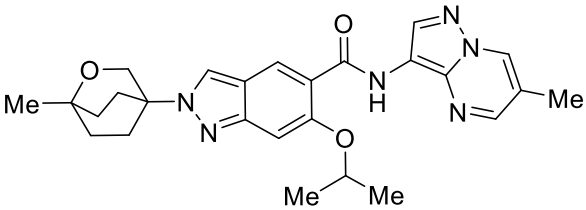
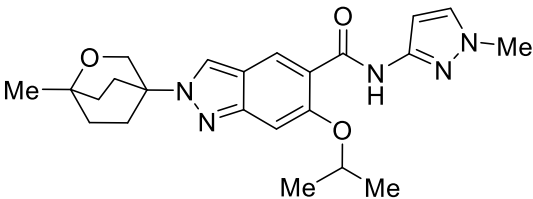
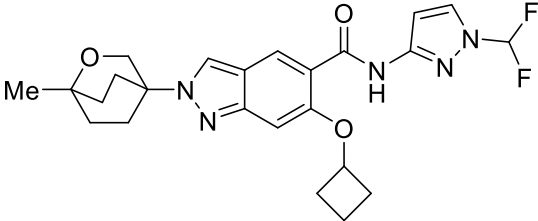
	(s, 3H), 4,11 (s, 2H), 5,00 (dt, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,70-7,81 (m, 1H), 7,85 (br d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).
90	Trifluoroacetato de 6-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Sunfire; 5-65 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: 2-metoxipiridin-3-amina 40,9 mg, 63 %. LCMS m/z = 423,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,44-1,57 (m, 9H), 2,18 (dd, 2H), 2,35-2,44 (m, 2H), 3,95-4,06 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 5,04 (spt, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H), 10,46 (s, 1H).
91	Trifluoroacetato de N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Sunfire; 5-70 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona 36,9 mg, 66,5 %. LCMS m/z = 459,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,45-1,56 (m, 9H), 2,18 (dd, 2H), 2,36-2,43 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,95-5,10 (m, 1H), 6,54 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,88-8,20 (m, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).
92	6-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida

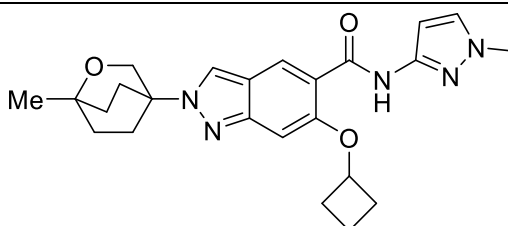
	 HPLC preparativa-XSelect; 5-55 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: 1-metil-1H-pirazol-3-amina 30,2 mg, 63,1 %. LCMS m/z = 396,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,43 (d, 6H), 1,50 (s, 3H), 2,17 (dd, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,03-4,15 (m, 2H), 4,90 (spt, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,61-8,70 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).
93	6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabíciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-XSelect; 5-55 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 33,1 mg, 63,2 %. LCMS m/z = 433,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,56 (d, 6H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 5,04 (quin, 1H), 6,98-7,12 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,03-9,15 (m, 1H), 10,74 (s, 1H).
94	6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabíciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-XSelect; 5-65 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 9,8 mg, 18,1 %. LCMS m/z = 447,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz,

	DMSO-d ₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,54 (d, 6H), 2,14-2,21 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 3H), 2,40 (dd, 2H), 4,11 (s, 2H), 5,03 (spt, 1H), 7,26-7,41 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,66-8,75 (m, 2H), 8,92 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).
95	N-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-XSelect; 5-70 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: 6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 4,8 mg, 8,5 %. LCMS m/z = 467,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,53 (d, 6H), 2,14-2,21 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 5,02 (spt, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,58-8,59 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,76-8,85 (m, 1H), 9,47-9,58 (m, 1H), 10,74 (s, 1H).
96	Trifluoroacetato de N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  .TFA HPLC preparativa-Sunfire; 5-70 % Reactivos: Ácido-11; RNH₂: 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 6,7 mg, 6,7 %. LCMS m/z = 451,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,63 (s, 3H), 1,67 (d, 7H), 2,33-2,49 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 4,96 (quin, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 8,10-8,18 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).
97	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicciclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida

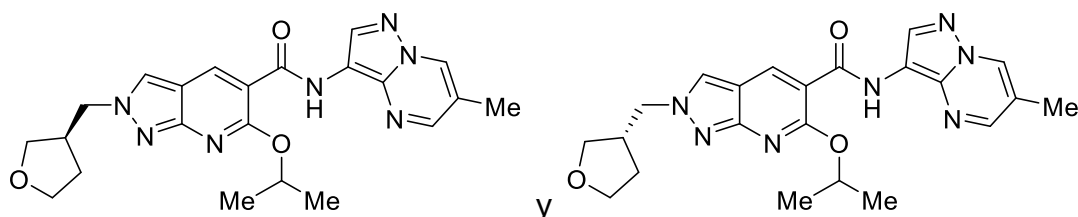
	 HPLC preparativa-Sunfire; 20-75 % Reactivos: Ácido-12; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina 22,3 mg, 34,6 %; LCMS m/z = 457,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 1,90-2,11 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,44-2,55 (m, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,90-5,04 (m, 1H), 6,44-6,79 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,43-8,51 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).
98	6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabíciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-XSelect; 5-60 % Reactivos: Ácido-12; RNH₂: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 26,7 mg, 19,9 %; LCMS m/z = 447,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,42 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,97 (dt, 1H), 2,20-2,40 (m, 4H), 4,02 (dd, 1H), 4,09 (d, 1H), 5,05 (spt, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,05-9,10 (m, 1H), 10,75 (s, 1H).
99	Trifluoroacetato de 6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabíciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  .TFA HPLC preparativa-Sunfire; 5-65 %

	Reactivos: Ácido-12; RNH₂: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 12,9 mg, 19,9 %; LCMS m/z = 461,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,42 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,84 (ddt, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 5H), 4,02 (dd, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,99-5,10 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,86-8,99 (m, 1H), 10,73 (s, 1H).
100	N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-XSelect; 5-65 % Reactivos: Ácido-12; RNH₂: 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 0,5 mg, 0,8 %; LCMS m/z = 465,2 [M+H]⁺.
101	6-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-XSelect; 5-55 % Reactivos: Ácido-12; RNH₂: 1-metil-1H-pirazol-3-amina 28,8 mg, 49,9 %; LCMS m/z = 410,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,33-1,49 (m, 9H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,96 (td, 1H), 2,17-2,29 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 2H), 3,65-3,81 (m, 3H), 4,00 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,90 (spt, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,53 (s, 1H).
102	6-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

	 HPLC preparativa-Sunfire; 5-70 % Reactivos: Ácido-13; RNH₂: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina 1,3 mg, 3 %. LCMS m/z = 475,3 [M+H]⁺
103	6-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  HPLC preparativa-Sunfire; 5-70 % Reactivos: Ácido-13; RNH₂: 1-metil-1H-pirazol-3-amina 21,9 mg, 57,5 %. LCMS m/z = 424,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,13 (s, 3H), 1,42 (d, 6H), 1,80-2,00 (m, 4H), 2,25 (td, 2H), 2,31-2,43 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,07-4,20 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).
139	6-ciclobutoxi-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Reactivos: Ácido-17; RNH₂: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina 7,7 mg, 11 % de rendimiento. LCMS m/z = 472,2 [M+H]⁺
140	6-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida

	 Reactivos: Ácido-17; R-NH₂: 1-metil-1H-pirazol-3-amina 8,5 mg, 14 % de rendimiento. LCMS m/z = 436,2 [M+H]⁺ ¹H NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10 (s, 3H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 4H), 2,32-2,29 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,93-4,89 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).
--	---

Ejemplos 104 y 105: (R)-6-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (S)-6-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

A una solución de ácido 6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 104, 130 mg, 0,426 mmol) y 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (126 mg, 0,852 mmol) en piridina (4 mL) se le agregó T3P® (50 % en peso en EtOAc, 135 mg, 0,426 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (pH 7) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante Combi-Flash (3:1 PE/EtOAc) para proporcionar 6-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida como un sólido amarillo (185 mg, 97,8 %). LCMS m/z = 436,0 [M+H]⁺. La purificación adicional mediante SFC preparativa (Chiralpak AY-3; 100 x 4,6 mm, 3 μm; EtOH al 40 % + DEA al 0,05 % en CO₂ proporcionó (R)-6-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-

carboxamida y (S)-6-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 104; 60 mg, 31,1 %; LCMS m/z = 436,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,65 (d, 6H), 1,74-1,79 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,93-3,06 (m, 1H), 3,64-3,66 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 2H), 3,78-3,95 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 5,77 (m, 1H), 8,42-8,46 (m, 2H), 8,62-8,67 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).

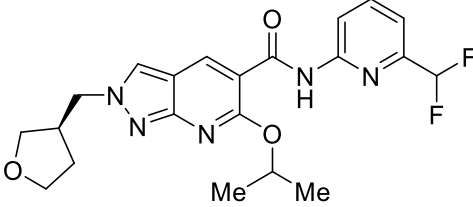
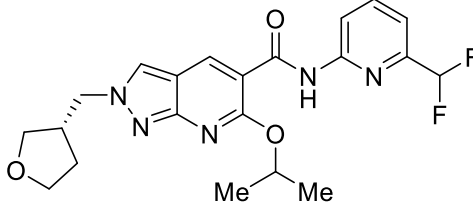
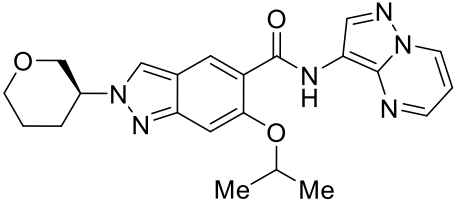
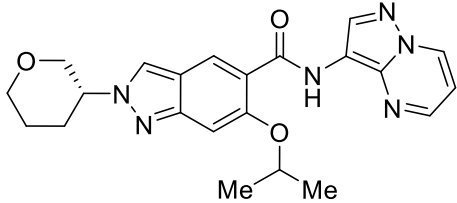
*Pico 2, Ejemplo 105; 80 mg, 43,2 %; LCMS m/z = 436,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,65 (d, 6H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,94-3,05 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 5,78 (m, 1H), 8,42-8,46 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).

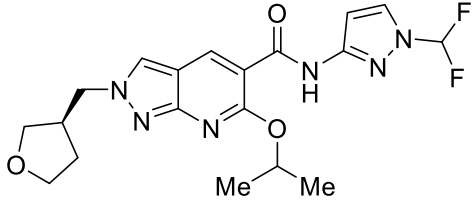
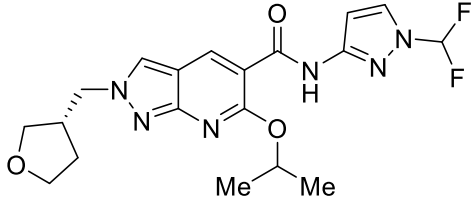
Ejemplos 106-117.

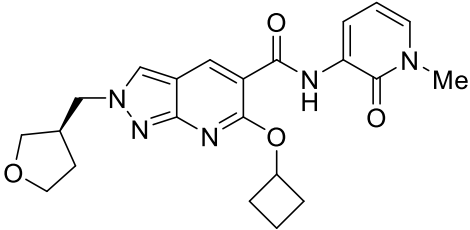
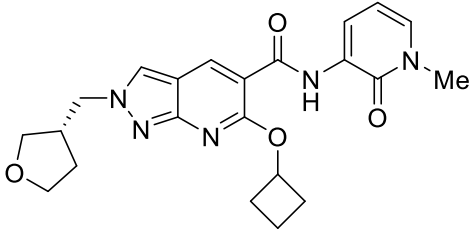
Los siguientes pares de enantiómeros (*Estereoquímica asignada de forma arbitraria) se obtuvieron a partir del ácido carboxílico adecuado (Ácido-7, 14, 15 o 16) y la amina adecuada (RNH₂) mediante el uso de un método análogo al descrito para los Ejemplos 104 y 105. Los siguientes códigos describen las condiciones de SFC preparativa utilizadas en la tabla a continuación: SFC-A: CHIRALPAK IC; 250 x 30 mm, 5 μm; MeOH al 45 % + NH₄OH al 0,1 % en CO₂; SFC-B: CHIRALPAK AD-3; 150 x 4,6 mm, 3 μm; EtOH al 40 % + DEA al 0,05 % en CO₂; SFC-C: REGIS (S,S) WHELK-O1; 250 x 30 mm, 5 μm; MeOH al 50 % + NH₄OH al 0,1 % en CO₂; SFC-D: CHIRALPAK AY-H; 250 x 30 mm, 5 μm; EtOH al 40 % + NH₄OH al 0,1 % en CO₂; SFC-E: Phenomenex Cellulose 2 100 x 4,6 mm, 3 μm; MeCN al 20 % en MeOH + DEA al 0,05 % en CO₂; SFC-F: Phenomenex Cellulose-2 250 x 30 mm, 10 μm; EtOH al 50 % + NH₄OH al 0,1 % en CO₂.

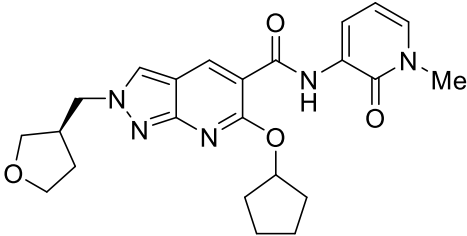
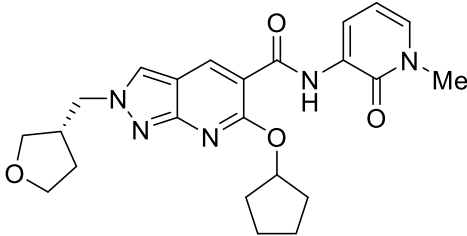
Ácido-7: Ácido 6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 104); Ácido-14: Ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 103); Ácido-15: Ácido 6-ciclobutoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 105); Ácido-16: Ácido 6-(ciclopentoxi)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 106).

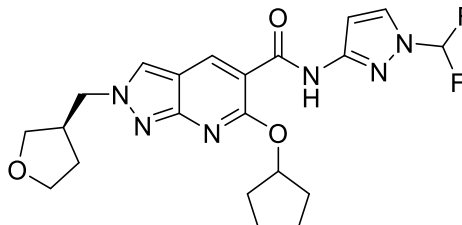
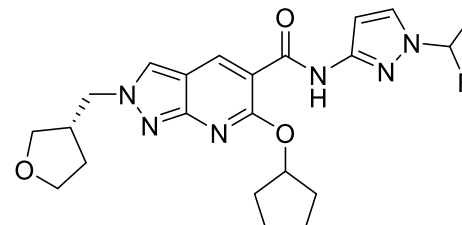
Ejemplo	*Pico 1	*Pico 2
---------	---------	---------

106 y 107	(R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Ácido-7; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina; SFC-A 14,1 mg, 27,3 %; LCMS m/z = 432,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,59 (d, 6H), 1,71-1,80 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 5,69-5,74 (m, 1H), 6,48-6,76 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,97 (s, 1H).	(S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Ácido-7; RNH₂: 6-(difluorometil)piridin-2-amina; SFC-A 10,9 mg, 21,6 %; LCMS m/z = 432,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,58 (d, 6H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 5,66-5,73 (m, 1H), 6,47-6,76 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,96 (s, 1H).
108 y 109	(S)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Ácido-14; ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 103)	(R)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida  Ácido-14; RNH₂: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina; SFC-B 70,9 mg, 35,5 %; LCMS m/z = 421,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz,

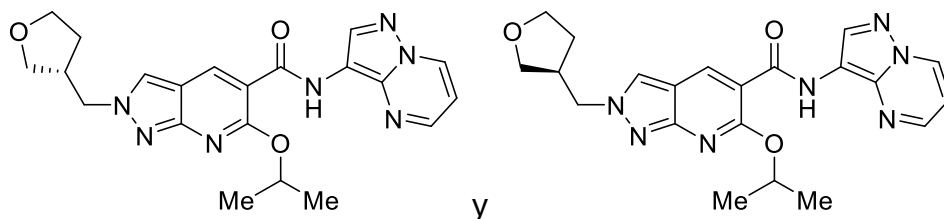
		RNH₂: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina; SFC-B 72,4 mg, 36,2 %; LCMS m/z = 421,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,64 (d, 6H), 1,81-1,86 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,82-8,85 (m, 2H).	MeOH-d₄) δ: 1,64 (d, 6H), 1,81-1,86 (m, 2H), 2,31-2,36 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,82-8,85 (m, 2H).
110 111	y	(R)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Ácido-7; RNH₂: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina; SFC-C 37,4 mg, 41,6 %; LCMS m/z = 421,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,55 (d, 6H), 1,72-1,79 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 5,66-5,72 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,52 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).	(S)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-isopropoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  Ácido-7; RNH₂: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina; SFC-C 29,9 mg, 33,2 %; LCMS m/z = 421,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 1,55 (d, 6H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,90-3,94 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 5,66-5,72 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,52 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

112 113	y	(R)-6-ciclobutoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  RCO₂H-15; RNH₂: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona; SFC-D 21,3 mg, 26,6 %; LCMS m/z = 424,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,59-1,67 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,53-2,58 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 5,45-5,53 (m, 1H), 6,32 (t, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,49-8,52 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).	(S)-6-ciclobutoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  RCO₂H-15; RNH₂: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona; SFC-D 23 mg, 28,2 %; LCMS m/z = 424,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,60-1,78 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 5,45-5,53 (m, 1H), 6,32 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).
------------	---	---	---

114 115	y	(R)-6-(ciclopentoxi)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  RCO₂H-16; RNH₂: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona; SFC-E 12,3 mg, 13,2 %; LCMS m/z = 438,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68-1,77 (m, 3H), 1,94-1,95 (m, 2H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,22 (d, 4H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 4H), 3,76-3,83 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 5,86-5,93 (m, 1H), 6,22-6,27 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,61-8,64 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).	(S)-6-(ciclopentoxi)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  RCO₂H-16; RNH₂: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona; SFC-E 17,6 mg, 18,9 %; LCMS m/z = 438,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,66-1,72 (m, 3H), 1,94-1,95 (m, 2H), 2,10 (br s, 1H), 2,22 (br s, 4H), 3,13 (br s, 1H), 3,62-3,65 (m, 4H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,34 (br s, 2H), 5,90 (br s, 1H), 6,23-6,27 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).
------------	---	--	--

116 117	y	(R)-6-(ciclopentiloxi)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  RCO₂H-16; RNH₂: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina; SFC-F 31,6 mg, 31 %; LCMS m/z = 447,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68-1,74 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,76-3,84 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 5,93-5,98 (m, 1H), 6,94-7,25 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,58 (br s, 1H).	(S)-6-(ciclopentiloxi)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida  RCO₂H-16; RNH₂: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina; SFC-F 34,9 mg, 34,9 %; LCMS m/z = 447,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68-1,74 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,76-3,84 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 5,94-5,97 (m, 1H), 6,94-7,25 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,58 (br s, 1H).
------------	---	--	---

Ejemplos 118 y 119: (R)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (S)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



5

*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

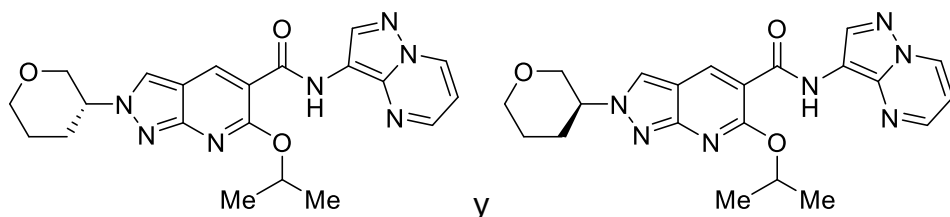
6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-

b]piridina-5-carboxamida (Ejemplo 54) se purificó mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AY-H; 250 x 30 mm, 5 μ m); IPA al 50 % + NH₄OH al 0,1 % en CO₂) para obtener (R)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (S)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 118. 26,1 mg, 37,3 %; LCMS m/z = 444,0 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,66 (d, 6H), 1,69-1,78 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,76-3,85 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,36 (d, 2H), 5,86-5,93 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 119. 30,5 mg, 43,6 %; LCMS m/z = 444,0 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,66 (d, 6H), 1,69-1,78 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,76-3,85 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,36 (d, 2H), 5,86-5,93 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H).

Ejemplos 120 y 121: (R)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (S)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

A una solución de ácido 6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 103, 55 mg, 0,180 mmol) en piridina (3 mL) se le agregó pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (48,3 mg, 0,360 mmol) y T3P® (50 % en peso en EtOAc, 3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 14 h. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE/EA; 1:1 a 0:1) para obtener 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida como un sólido amarillo (80 mg, 94,8 %). LCMS m/z = 422,3 [M+H]⁺.

6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-

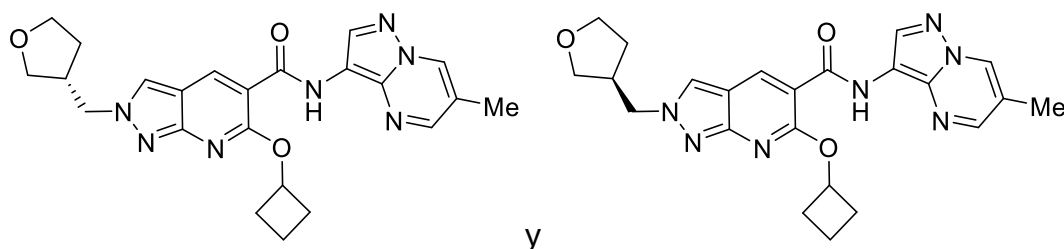
b]piridina-5-carboxamida se purificó mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AY-H; 250 x 30

mm, 5 μ m); IPA al 50 % + NH_4OH al 0,1 % en CO_2) para proporcionar (R)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (S)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida.

5 *Pico 1, Ejemplo 120; 23 mg, 28 %; LCMS $m/z = 422,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,66 (d, 6H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 5,87-5,94 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H).

10 *Pico 2, Ejemplo 121; 23,9 mg, 29 %; LCMS $m/z = 444,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,66 (d, 6H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 5,54-5,87 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H).

15 Ejemplo 122 y 123: (R)-6-ciclobutoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (S)-6-ciclobutoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



20 *Estereoquímica asignada de forma arbitraria.

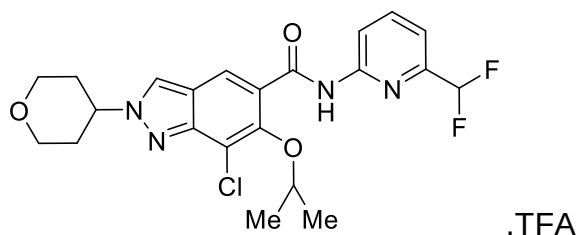
A una solución de ácido 6-ciclobutoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (Preparación 105, 100 mg, 0,315 mmol) en piridina (3 mL) se le agregó 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (93,4 mg, 0,630 mmol) y T3P® (50 % en peso en EtOAc, 4 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 14 h. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO_3 acuoso (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE/EA; 1:1 a 0:1) para proporcionar 6-ciclobutoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida como un sólido amarillo (100 mg, 64 %) que se purificó mediante purificación por SFC preparativa (DAICEL CHIRALPAK AD; 250 x

30 mm, 10 μ m); EtOH al 40 % + NH_4OH in CO_2 al 0,1 %) para obtener (R)-6-ciclobutoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-piazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y (S)-6-ciclobutoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-piazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida.

5 *Pico 1, Ejemplo 122; 47,8 mg, 47,8 %; LCMS m/z = 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,69-1,76 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 5,66-5,73 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

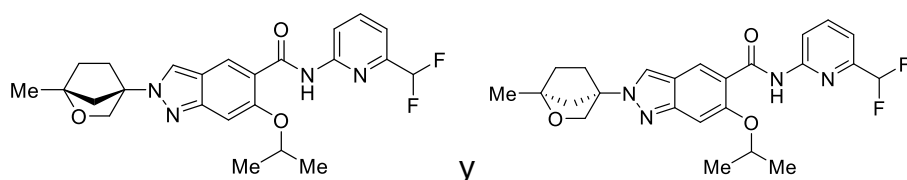
10 *Pico 2, Ejemplo 123; 45,7 mg, 45,7 %; LCMS m/z = 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,69-1,77 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 5,66-5,73 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,75 (brs, 1H).

15 Ejemplo 124: Trifluoroacetato de 7-cloro-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



Una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 25, 20 mg, 46,46 μ mol) y NCS (6,2 mg, 46,46 μ mol) en MeCN (3 mL) se calentó durante la noche a 50 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/ H_2O al 5-70 % + TFA) para obtener trifluoroacetato de 7-cloro-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida (9,1 mg, 33,9 %). LCMS m/z = 465,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 1,38 (d, 6H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,23-2,34 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 2H), 4,13 (dd, 2H), 4,66-4,74 (m, 1H), 4,76-4,84 (m, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplos 125 y 126: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((1R,4R)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida



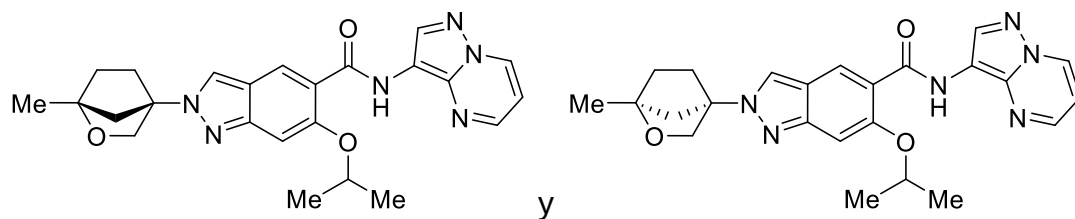
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

El Ejemplo 97 se purificó mediante SFC preparativa (CHIRALPAK AD-H; 250 x 30 mm, 5 μ m; EtOH al 40 % + DEA al 0,1 % en CO₂) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((1R,4R)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-6-isopropoxi-2-((1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 125, LCMS m/z = 457,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 1,50 (s, 3H), 1,59 (d, 6H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,30-2,55 (m, 4H), 4,13 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,97 (spt, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 126, LCMS m/z = 457,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 1,50 (s, 3H), 1,59 (d, 6H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,30-2,55 (m, 4H), 4,13 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,97 (spt, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Ejemplos 127 y 128: 6-isopropoxi-2-((1R,4R)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida y 6-isopropoxi-2-((1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



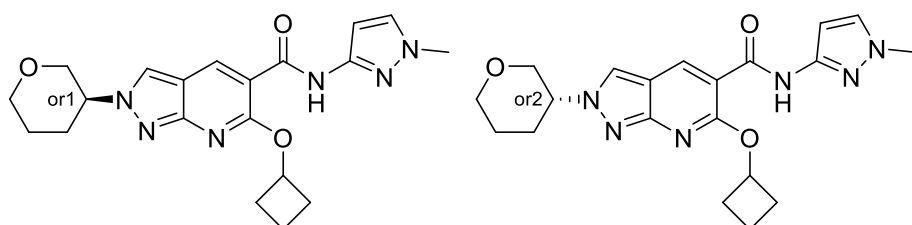
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

El Ejemplo 98 se purificó mediante SFC preparativa (CHIRALPAK AD-H; 250 x 30 mm, 5 μ m; IPA al 40 % + DEA al 0,1 % en CO₂) para obtener 6-isopropoxi-2-((1R,4R)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida y 6-isopropoxi-2-((1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 127, LCMS m/z = 447,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 1,50 (s, 3H), 1,65 (d, 6H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,30-2,55 (m, 4H), 4,13 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 5,02 (spt, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,45-8,55 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,80-8,90 (m, 2H).

*Pico 2, Ejemplo 128, LCMS $m/z = 447,2$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 1,50 (s, 3H), 1,65 (d, 6H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,30-2,55 (m, 4H), 4,13 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 5,02 (spt, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,45-8,55 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,80-8,90 (m, 2H).

Ejemplos 129 y 130: rel-(S)-6-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y rel-(R)-6-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

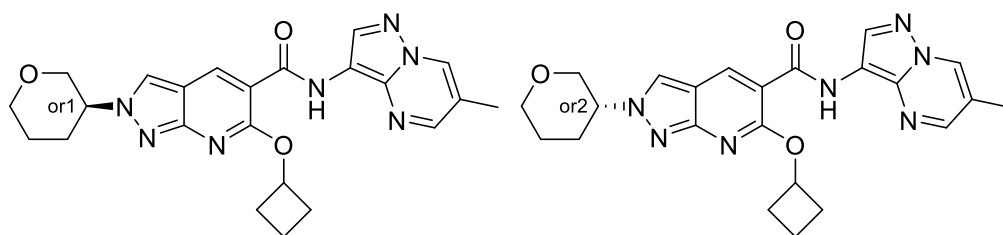
A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (48,9 mg, 504 μ mol, 2,0 eq.) en piridina (3 mL) se le agregó ácido 6-ciclobutoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (preparación 131, 80,0 mg, 252 μ mol, 1,0 eq.) y T3P (3 mL) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 14 horas. La reacción se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄; se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 1:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título racémico (95,0 mg, 85,5 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se purificó mediante SFC preparativa (Columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Fase móvil: de 35 % a 35 % de NH₃H₂O ETOH al 0,1 %; Velocidad de flujo (ml/min): 80; Temp. de columna: 35 °C) para proporcionar dos enantiómeros como sólidos amarillos.

*Pico 1, Ejemplo 129; 40,8 mg, 42,9 % de rendimiento; LCMS: $m/z = 397,0$ $[M+H]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,78-1,73 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 4,01 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,40 (brs, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 130; 42,8 mg, 45,0 % de rendimiento; LCMS: $m/z = 397,0$ $[M+H]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,77-1,73 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 4H), 2,73-2,66 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,95-3,90 (m, 1H), 4,01 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,40 (brs, 1H).

Ejemplos 131 y 132: rel-(S)-6-ciclobutoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-

(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y rel-(R)-6-ciclobutoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



5 *Estereoquímica asignada de forma arbitraria

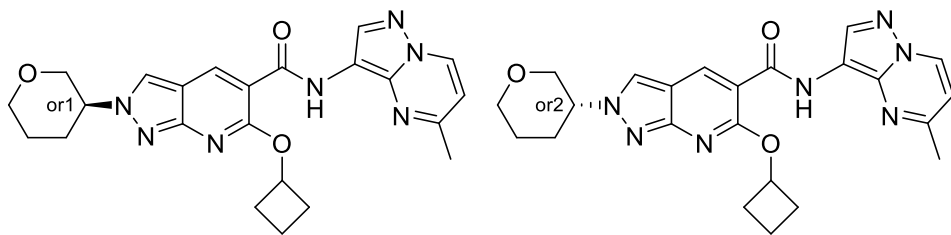
A una solución de 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (74,7 mg, 504 μ mol, 2,0 eq.) en piridina (3 mL) se le agregó ácido 6-ciclobutoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (preparación 131, 80,0 mg, 252 μ mol, 1,0 eq.) y T3P (3 mL) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 14 horas. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄; se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 1:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título racémico (100 mg, 79,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se purificó mediante SFC preparativa (Columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Fase móvil: de 50 % a 50 % de NH₃H₂O ETOH al 0,1 %; Velocidad de flujo (ml/min): 80; Temp. de columna: 40°C) para proporcionar dos enantiómeros como sólidos amarillos.

*Pico 1, Ejemplo 131; 21,4 mg, 21,4 % de rendimiento; LCMS: m/z = 448,2 [M+H]⁺. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,81-1,75 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 4,02 (dd, J_1 = 11,5 Hz, J_2 = 8,0 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,76 (brs, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 132; 29,8 mg, 29,8 % de rendimiento; LCMS: m/z = 448,1 [M+H]⁺. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,81-1,75 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 4,02 (dd, J_1 = 11,0 Hz, J_2 = 8,0 Hz, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,76 (brs, 1H).

Ejemplos 133 y 134: rel-(S)-6-ciclobutoxi-N-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida y rel-(R)-6-ciclobutoxi-N-

(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

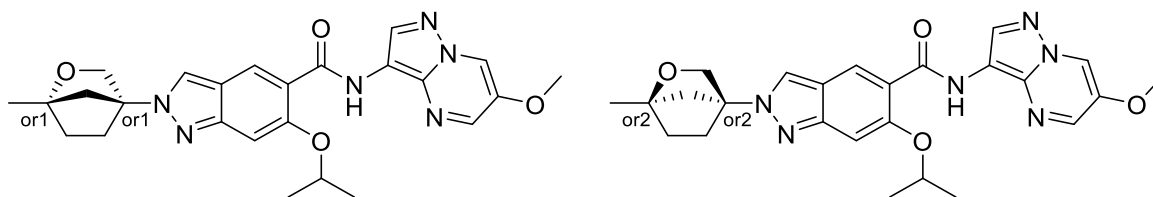


- 5 A una solución de 5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (56,0 mg, 378 μmol , 2,0 eq.) en piridina (2 mL) se le agregó ácido 6-ciclobutoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (preparación 131, 60,0 mg, 189 μmol , 1,0 eq.) y T3P (2 mL) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 14 horas. La reacción se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO_3 acuoso (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 ; se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 1:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título racémico (80,0 mg, 85,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se purificó mediante SFC preparativa (Columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5 μm); Fase móvil: de 50 % a 50 % de MeOH-ACN; Velocidad de flujo (mL/min): 25; Tiempo de gradiente (min): 60; Temp. de columna: 25 °C) para proporcionar dos enantiómeros como sólidos amarillos.

*Pico 1, Ejemplo 133; 33,1 mg, 33,1 % de rendimiento; LCMS: $m/z = 448,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,81-1,76 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 4,02 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 5,77-5,70 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 134; 35,6 mg, 35,6 % de rendimiento; LCMS: $m/z = 448,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,81-1,77 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 4,02 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H).

Ejemplos 135 y 136: rel-6-isopropoxi-N-(6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida y rel-6-isopropoxi-N-(6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((1R,4R)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-

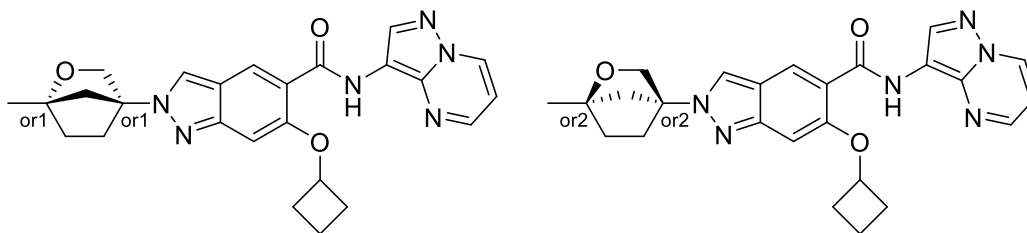
indazol-5-carboxamida

A una solución de ácido rac-6-isopropoxi-2-((1R,4R)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-2H-indazol-5-carboxílico (56,0 mg, 169 μ mol, 1,0 eq.) y 6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (41,7 mg, 254 μ mol, 1,5 eq.) en piridina (2 mL) se le agregó T₃P (2 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH = 7. Y esta mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó en Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar para proporcionar el residuo, que se purificó mediante Combi-Flash (PE/EtOAc = 0/1) para proporcionar el compuesto del título racémico (73,0 mg, 84,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se purificó mediante SFC (Columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm x 3 μ m; Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4 min y se mantiene a 40 % durante 2,5 min, luego 5 % de B durante 1,5 min; Velocidad de flujo: 2,8 mL/min; Temp. de columna: 35 °C) para proporcionar dos enantiómeros como sólidos amarillos.

*Pico 1, Ejemplo 135; 15,6 mg, 19,8 % de rendimiento; LCMS: m/z = 447,1 [M+H]⁺. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,53 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,09-1,97 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,20-4,18 (m, 1H), 4,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 136; 25,4 mg, 34,2 % de rendimiento; LCMS: m/z = 447,1 [M+H]⁺. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,53 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,09-1,97 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,20-4,17 (m, 1H), 4,24 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplos 137 y 138: rel-6-ciclobutoxi-2-((1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida y rel-6-ciclobutoxi-2-((1R,4R)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de ácido 6-(ciclobutoxi)-2-[(1S,4S)-1-metil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]indazol-5-carboxílico (70,0 mg, 204 μmol , 1,0 eq.) y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (41,1 mg, 306 μmol , 1,5 eq.) en piridina (2 mL) se le agregó T_3P (2 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado hasta pH = 7. Y esta mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó en Na_2SO_4 , se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar para proporcionar el residuo, que se purificó mediante Combi-Flash (PE/EtOAc = 0/1) para proporcionar el compuesto del título racémico (60,0 mg, 62,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se purificó mediante SFC (Columna: Chiralpak AD-3 50; Å 4,6 mm I.D., 3 μm ; Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %); Isocrático: 40 % B; Velocidad de flujo: 4 mL/min; Temp. de columna: 35 °C; ABPR: 1500 psi) para proporcionar dos enantiómeros como sólidos amarillos.

*Pico 1, Ejemplo 137; 25,4 mg, 25,2 % de rendimiento; LCMS: m/z = 459,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,53 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 1H), 4,24 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 6,81-6,78 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 138; 35,4 mg, 35,0 % de rendimiento; LCMS: m/z = 459,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,53 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,52-2,41 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 1H), 4,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 6,81-6,78 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,08 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

ENSAYOS

Se evaluó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de IRAK4. Las propiedades inhibitoras de los compuestos de la invención que se describen en la presente pueden resultar evidentes en las evaluaciones realizadas en cualquiera de los ensayos siguientes.

Ensayo bioquímico

El ensayo bioquímico de ATP de 10 μ M de 2 horas emplea un formato MesoScale Detection (MSD). La reacción de cinasa se basa en la fosforilación con IRAK4 de un péptido etiquetado con biotina (secuencia de bucle de activación de IRAK1 360-389).

La reacción de cinasa en 30 μ l se lleva a cabo en una placa de ensayo de polipropileno de 384 pocillos con IRAK4 0,1 nM, sustrato de péptido biotinilado 1,6 μ M y ATP 10 μ M en Hepes 50 mM, pH 7,5, NaCl 60 mM, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 0,25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,01 %, BSA al 0,01 % y DMSO al 1 % (de soluciones madre de DMSO compuestas) durante 2 horas a temperatura ambiente. La actividad se inactiva con 11 μ l de EDTA 70 mM, pH 8.

Se agregaron 30 μ l de la mezcla de reacción inactivada a pocillos equivalentes de una placa MesoScale revestida con estreptavidina de 384 pocillos (Meso Scale Discovery L21SA-1) para detectar el sustrato de péptido biotinilado. Luego de 1 hora de incubación de la placa a temperatura ambiente con mezcla suave, se lavaron los pocillos de la placa 3 veces con Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween-20 al 0,02 %.

Luego, se agrega un volumen de 25 μ l de anticuerpo policlonal de conejo anti-P-treonina 1:500 y anticuerpo Sulfo Tag de cabra antirratón 1:500 (Meso Scale Discovery R32AB-1) en Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween-20 0,02 % y BSA al 2 % BSA a cada pocillo. Luego de 1 hora de incubación de la placa a temperatura ambiente con mezcla suave, se lavan los pocillos de la placa 3 veces con Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween-20 al 0,02 %. Se agrega un volumen de 40 μ l de amortiguador de lectura 2X MSD (Meso Scale Discovery R92TC-1) a cada pocillo y se lee la placa inmediatamente en un lector de placas MSD (Meso Scale Discovery).

El ensayo bioquímico de IRAK4 y ATP 1 mM de 2 horas se llevó a cabo tal como se indicó anteriormente, pero con IRAK4 100 pM y ATP 1 mM.

Procedimiento de ensayo de MDR1-MDCK

- El ensayo emplea células MDCK transfectadas con MDR1 humanas (línea de células NIH de Absorption Systems).
- Los compuestos se evalúan a una concentración de 1 μ M preparada en un amortiguador de transporte (solución de sal equilibrada de Hank con HEPES).
- Las células MDR1-MDCK se cultivan durante 7 días en placas de inserto transwell de

96 pocillos (Corning). Las placas de inserto se lavan antes del ensayo y se mide TEER (resistencia eléctrica trans epitelial).

- Se cargan 85 μL de solución de compuesto de prueba para transporte A-B y 260 μL para transporte B-A en el compartimiento del donante correspondiente en esas placas. El volumen del amortiguador receptor (amortiguador de transporte complementado con BSA al 1 %) en el compartimiento de receptor correspondiente es de 250 y 75 μL .
- Se toman muestras de 10 μL del compartimiento del donante (momento $T=0$).
- Las placas de ensayo se incuban durante 120 minutos.
- A los 120 minutos (momento $T=120$), se toman muestras de los compartimientos de donante (10 μL) y receptor (50 μL) correspondientes.
- Después de la adición de 40 μL de amortiguador de transporte con BSA a muestras de donante, se agrega solución de triturado (acetonitrilo con estándar interno, 110 μL) a todas las muestras.
- Después de la centrifugación, se transfieren 50 μL de sobrenadante a una placa separada y se mezcla con 50 μL de agua.
- Las muestras se analizan mediante el uso de LC-MS/MS acoplado con sistema de inyección de alto rendimiento.
- Las relaciones de área de analito/estándar interno se usan para estimar la relación de permeabilidad aparente (P_{app}), relación de eflujo y recuperación de masa con base en las ecuaciones que se indican a continuación.

$$P_{\text{app}} = (dC_r / dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

$$\text{Equilibrio de masas} = 100 \times ((V_r \times C_r^{\text{final}}) + (V_d \times C_d^{\text{final}})) / (V_d \times C_E)$$

Donde:

dC_r / dt es la concentración acumulada en el compartimiento receptor en relación con el tiempo en $\mu\text{M s}^{-1}$

V_r es el volumen del compartimiento receptor en cm^3

V_d es el volumen del compartimiento donante en cm^3

A es el área del inserto (0,143 cm^2 para el inserto de 96 pocillos)

C_E es la concentración experimental estimada (tiempo = 0) de la solución de dosificación

C_r^{final} es la concentración del receptor al final del período de incubación

C_d^{final} es la concentración del donante al final del período de incubación.

Tabla de datos de potencia:

Ejemplo número	Ensayo bioquímico IRAK4 MSD (ATP 1 mM, 2 h) IC ₅₀ (nM)	Ensayo bioquímico IRAK4 MSD (ATP 10 µM, 2 h) IC ₅₀ (nM)	Relación de eflujo MDR1-MDCK; (B-A/A-B)
1	32,7		1,1
2	373,0		1,7
3	10000,0		0,9
4	3380,2		0,4
5	21,0		0,6
6	186,5		1,1
7	1388,3		0,6
8	275,4		0,6
9	2739,3		0,5
10		26	0,9
11	6,8	2	1,1
12	5,5	2	1,4
13	0,4		1,7
14	246,8		24,4
15	123,5		2,5
16	210,9		3,0
17	11,3		0,4
18	7,1		0,9
19	5,4		1,0
20	0,5		0,7
21	0,5		0,7
22	9,2		0,6
23	51,3		0,8
24	6,3		0,7
25	0,3		0,6
26	0,9		0,7
27	5,4		1,3
28	4,4		0,4

29	0,6		0,8
30	6,2		0,6
31	0,7		1,9
32	0,4		3,4
33	4,3		8,6
34	1,0		14,2
35	5,0		1,1
36	0,5		2,2
37	6,4		2,2
38	11,2		2,3
39	1,8		3,1
40	0,7		5,7
41	3,2		0,3
42	0,4		0,9
43	0,2		0,6
44	2,2		0,8
45	2,1		1,0
46	0,3		1,2
47	0,2		1,5
48	0,5		1,3
49	2,0		1,4
50	0,2		1,4
51	1,3		0,9
52	1,0		1,0
53	1,5		1,0
54	1,3		3,6
55	1,2		1,2
56	0,5		2,0
57	0,8		1,1
58	0,4		0,9
59	1,0		0,4
60	2,2		1,5

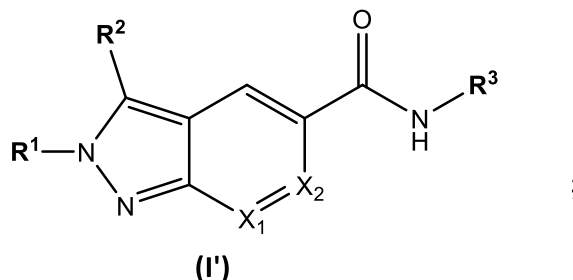
61	3,7		1,1
62	0,6		1,7
63	0,3		1,0
64	9,9		1,6
65	15,4		5,4
66	1,4		0,9
67	9,5		4,6
68	2,0		1,4
69	1,0		1,0
70	8,7		1,1
71	6,6		1,6
72	0,8		2,1
73	1,8		0,7
74	0,4		0,5
75	1,1		2,9
76	1,3		1,0
77	13,6		1,9
78	1,2		1,4
79	10,6		9,4
80	6,4		3,1
81	9,9		5,9
82	1,2		2,6
83	1,4		1,2
84	0,5		0,9
85	0,9		0,8
86	3,7		1,8
87	2,4		0,7
88	0,1		0,5
89	1,0		0,6
90	0,6		0,7
91	0,3		0,8
92	4,8		1,6

93	0,4		1,4
94	1,3		1,4
95	0,3		0,9
96	1,4		1,6
97	0,2		1,1
98	0,5		1,0
99	0,3		1,2
100	1,2		
101	4,1		1,5
103	1,9		0,9
104	0,9		4,8
105	1,5		4,8
106	0,4		0,8
107	0,3		1,0
108	0,6		1,8
109	1,0		1,6
110	2,8		2,2
111	2,7		2,1
112	3,4		8,3
113	2,1		5,3
114	1,8		1,5
115	1,0		2,3
116	3,8		2,5
117	2,0		2,6
118	0,8		3,1
119	1,0		3,0
120	0,5		0,9
121	0,7		1,1
122	0,4		4,2
123	0,5		5,9
124	20,0		1,1
125	0,4		0,5

126	0,2		0,5
127	0,4		1,0
128	0,5		1,4
129	5,7		3,4
130	1,7		
131	0,2		2,6
132	0,1		2,0
133	1,7		2,6
134	1,0		2,1
135	0,6		2,3
136	1,4		2,3
137	0,2		2,1
138	0,2		1,7
139	0,9		0,8
140	0,9		0,9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I'):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

- 5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo- C_{1-2} cicloalquilo- C_{3-6} , un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, alquilo- C_{1-2} heterociclo- C_{4-7} , donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completa o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, alquilo- C_{1-4} -O-alquilo C_{1-2} , un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros y completamente saturado, un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un sistema anular heterobícíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno y un sistema anular heterobícíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se pueden seleccionar independientemente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , heterociclo C_{4-7} con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-2} , hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ;
- 10 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;
- 15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en
- 20 i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, con dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
- ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ,
- 25 iii. un heterociclo de 5 a 6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2

heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, con dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;

5 v. un sistema anular heterobicíclico fusionado de 7 a 10 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema anular se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ; y

vi. un sistema anular bicíclico fusionado de 7 a 10 miembros opcionalmente con 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, con dicho sistema
10 anular opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;

X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de N, CH y CR^5 , en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;

R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4} , nitrilo y $-OR^6$;

R^6 es hidrógeno, un alquilo C_{1-5} , un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclo de 4 a 7 miembros
15 completamente saturado con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el alquilo C_{1-5} representado por R^6 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6a} independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heterociclo parcial o completamente saturado de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, con el cicloalquilo C_{3-6}
20 representado por R^6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6b} independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4} ; donde dicho cicloalquilo C_{3-6} y fenilo representado por R^{6a} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 ;

cada R^7 se selecciona independientemente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y
25 alquilo C_{1-4} ;

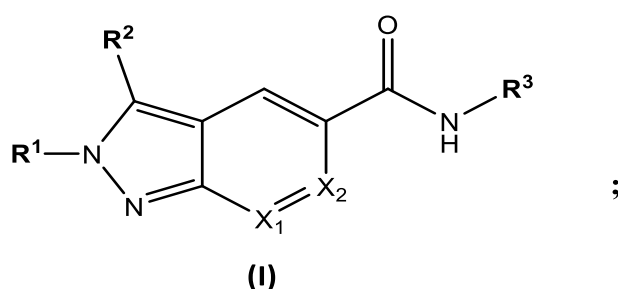
en cada aparición, R^4 se selecciona independientemente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6} , $C(O)NR^{10}R^{11}$ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos
30 independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, con dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituidos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo y halógeno, o dos R^4 grupos en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} o dos grupos R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6} , heterociclo C_{4-6} o un sistema anular

punteado de 7 miembros opcionalmente con 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, donde dicho fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, carbociclo C₄₋₆ y heterociclo C₄₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C₁₋₄, halo o alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

5 cada R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -C(O)alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄, o R⁸ y R⁹ se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contenga opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional se puede encontrar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y

cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C₁₋₂-heterociclo C₄₋₇, en donde el heterociclo C₄₋₇ puede estar total o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₂, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobíciclo fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄, heterociclo C₄₋₇ que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₂, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en

- i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
- 5 ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ,
- iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
- 10 iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
- v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ; y
- 15 vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;

X_1 y X_2 se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR^5 , en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;

R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4} , nitrilo y $-OR^6$;

- 20 R^6 es hidrógeno o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 ;

- 25 cada R^7 se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4} ;

- en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, 30 cicloalquilo C_{3-6} , $C(O)NR^{10}R^{11}$ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo y halógeno; o dos grupos R^4 en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} , o dos grupos R^4 en átomos

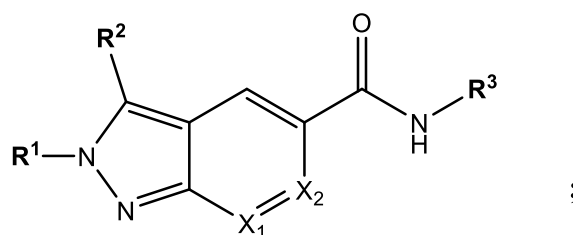
anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C₄₋₆, heterociclo C₄₋₆ o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, carbociclo C₄₋₆ y heterociclo C₄₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C₁₋₄, halo o alquilo C₁₋₄ sustituido

5 con halo;

cada R⁸ y R⁹ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; o R⁸ y R⁹ se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y

10 cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (I):



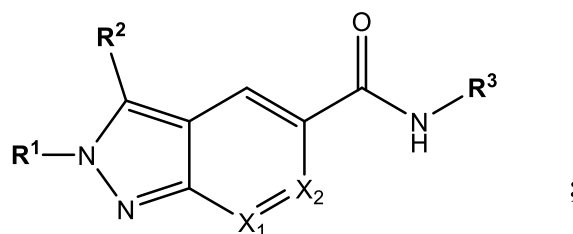
(I)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R² es H; y

X₁ es N o CH; y X₂ es CR⁵.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (I):



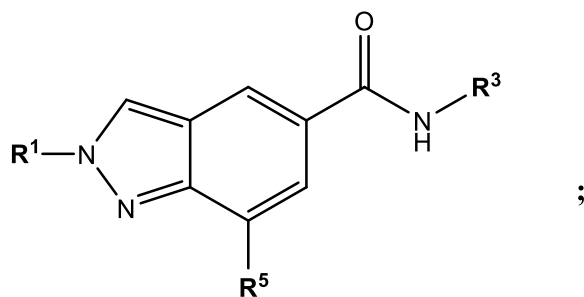
(I)

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^2 es H; y

X_1 es CR^5 y X_2 N o CH.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ia):

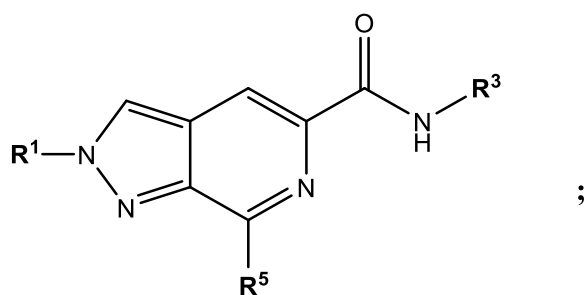


(Ia)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

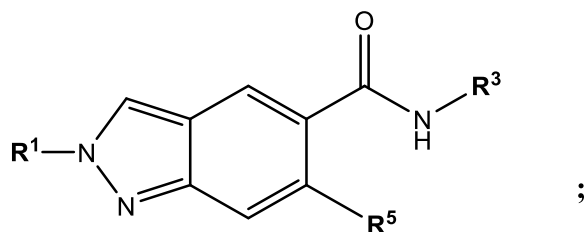
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ib):



(Ib)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

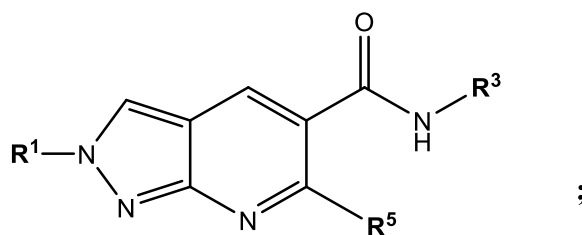
7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Id):



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ se selecciona del grupo que consiste en

- i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- 10 ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴,
- iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- 15 iv. un cicloalquilo C₃₋₆ parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y
- 20 vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R³ es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-

2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁴.

11. El compuesto de la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R³ es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁴.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en el que, en cada aparición, R⁴ se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ se selecciona de piridilo, oxazolilo, pirazinilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, y dicho R³ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ es piridinil-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄ con sustituyente halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

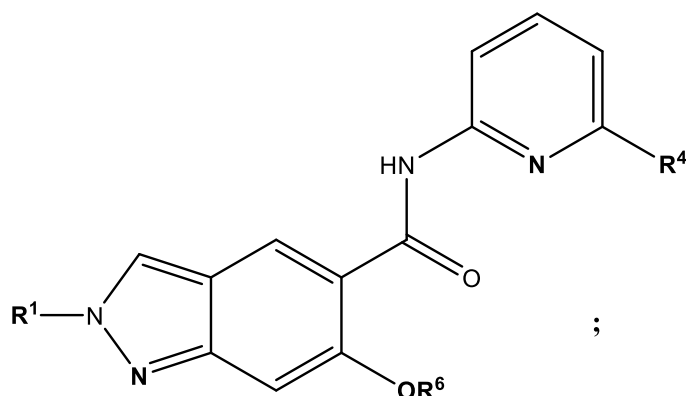
R³ es fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄ con sustituyente halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dihidroisobenzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 4-oxaespиро[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], oxaespиро[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], biciclo[3.1.0]hexano, ciclohexilo, espiro[2.5]octano, 1S,5R)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano, 2,3-dihidro-1H-indeno, espiro[2.5]octano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidrofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-1H-indeno, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, pirido[3,2-d]pirimidinilo,

1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftaleno, 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indolin-2-ona, 2,3-dihidrobenzofurano, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, cromano e isocromano, en donde dicho R³ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (II):

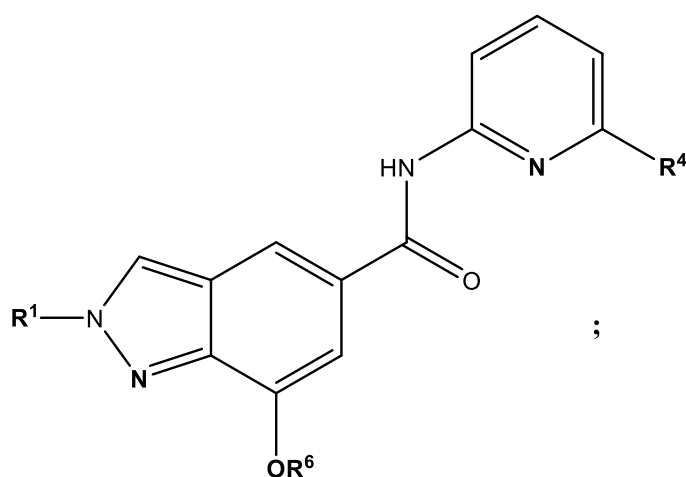


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R⁶ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁷.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (III):

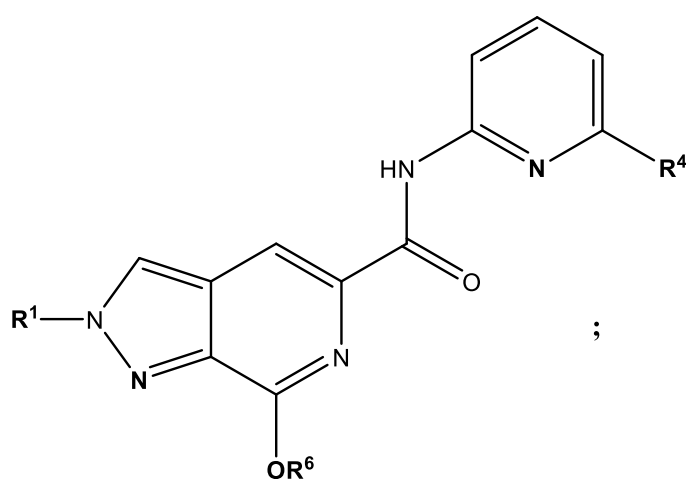


(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R⁶ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁷.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R⁶ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma

independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁷.

- 5 20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es un heterociclo C₄₋₇ completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C₄₋₇ o un sistema de anillo
 10 heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; o R¹ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con
 15 hidroxilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

20 R¹ es un heterociclo C₄₋₇ completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C₄₋₇ o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄.
 25

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido
 30 con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R¹ es un heterociclo C₄₋₇, -alquiloC₁₋₂-heterociclo C₄₋₇ o un

sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el heterociclo C₄₋₇ se encuentra completamente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno y al menos uno de los heteroátomos es oxígeno, y
 5 donde el heterociclo C₄₋₇ o el sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄; o R¹ es un alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno,
 10 alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, hidroxilo, alcoxiC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₆, donde dicho cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal
 15 farmacéuticamente aceptable de este, en el que R¹ es un heterociclo C₄₋₇, -alquiloC₁₋₂-heterociclo C₄₋₇ o un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el heterociclo C₄₋₇ se encuentra completamente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno y al menos un heteroátomo es
 20 oxígeno, y donde el heterociclo C₄₋₇ o el sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄.

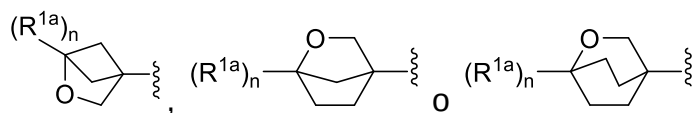
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal
 25 farmacéuticamente aceptable de este, en el que R¹ es un alquilo C₁₋₅ sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₄₋₆, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo,
 30 hidroxilo y alcoxi C₁₋₄.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R¹ es un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el sistema anular heterocíclico puenteado de

5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes R^{1a} independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} .

27. El compuesto de la reivindicación 26 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R^1 es un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno y donde el anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes R^{1a} independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} .

28. El compuesto de la reivindicación 27 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R^1 es un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros representado por la siguiente fórmula:



donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y n es 0 o 1.

29. El compuesto de la reivindicación 28 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R^{1a} es CH_3 o CH_2F .

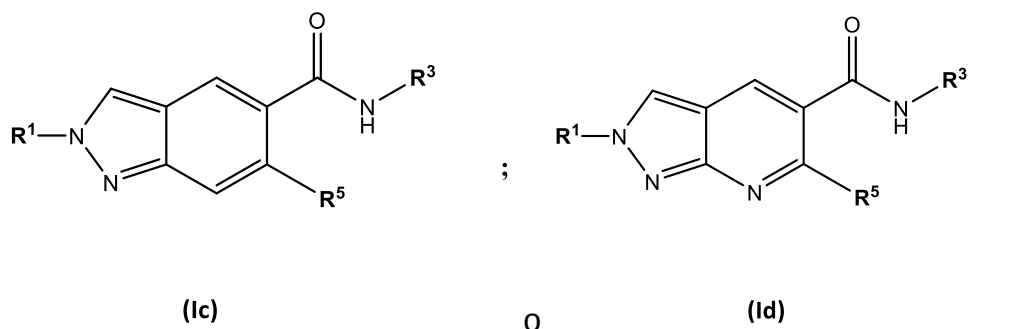
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico con puentes de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho heterociclo C_{4-7} o un sistema de anillo heterocíclico con puentes de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ; y R^3 es piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con halo.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y 20 a 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, donde el alquilo C_{1-5} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} y el cicloalquilo C_{3-6} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4}

sustituido con halo y alcoxiC₁₋₄.

32. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R¹ es -alquilo C₁₋₂ -heterociclo C₄₋₇ o un sistema anular heterocíclico de 5 a 8 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde el heterociclo C₄₋₇ se encuentra completamente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno y donde el heterociclo C₄₋₇ y el sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a};

en cada aparición, R^{1a} se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄;

R³ es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁴.

en cada aparición, R⁴ se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄;

R⁵ es OR⁶; y

R⁶ es un alquiloC₁₋₅ opcionalmente sustituido o un cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido, donde el alquiloC₁₋₅ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₄ y el cicloalquiloC₃₋₆ se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con halo y alcoxiC₁₋₄.

33. El compuesto de la reivindicación 32 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que

R^1 es -alquilo C_{1-2} -heterociclo C_{4-7} o un sistema anular heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembro que contiene un átomo de oxígeno, donde el heterociclo C_{4-7} contiene un átomo de oxígeno y donde el heterociclo C_{4-7} y el sistema anular heterocíclico de 5 a 8 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1a} ;

5 R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

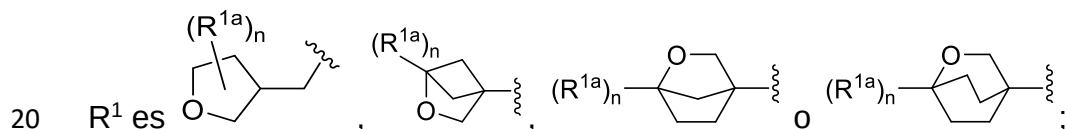
R^3 es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, donde cada uno del heteroarilo monocíclico, piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4 ;

10 en cada aparición, R^4 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4} ;

R^5 es OR^6 ; y

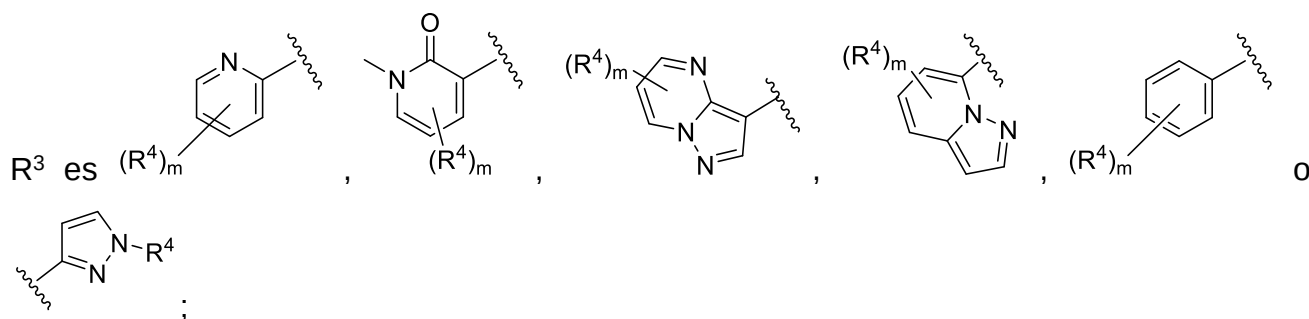
R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, donde el alquilo C_{1-5} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
15 independientemente seleccionados de halógeno y el cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y halógeno.

34. El compuesto de la reivindicación 33 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:



R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

n es 0 o 1;



25 R^4 es halo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

m es 0 o 1;

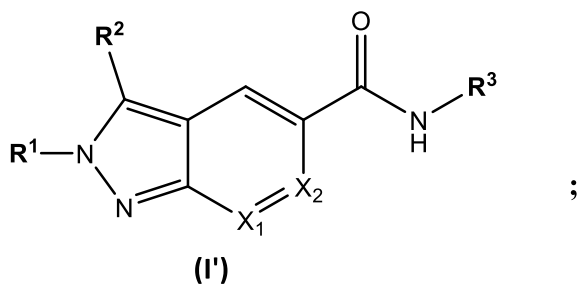
R^5 es OR^6 ; y

R^6 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-6} .

35. El compuesto de la reivindicación 34, en el que R^{1a} es CH₃; y R⁴ es CH₃, F, OMe o CHF₂; y R⁶ es –CH(CH₃)₂, ciclobutilo o ciclopentilo.
36. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 140 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
38. La composición farmacéutica de la reivindicación 37, que comprende, además, uno o más agentes farmacéuticos adicionales.
- 10 39. Un método para tratar una enfermedad mediada por IRAK4 en un sujeto que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 38 al sujeto.
40. El método de la reivindicación 39, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se
- 15 selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Cronh, colitis ulcerosa, hiperinmunoglobulinemia D, síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos por
- 20 criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still en adultos, gota, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, sepsis, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, celiaquía, deficiencia del antagonista del receptor de IL-1, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y cáncer.
41. El método de la reivindicación 39, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se
- 25 selecciona del grupo que consiste en una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, trastornos y/o enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedades hormonales, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, traumatismo cerebroencefálico, encefalopatía traumática crónica, epilepsia,
- 30 enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.

RESUMEN

La presente invención hace referencia a derivados de 2H-indazol de fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



- 5 en los cuales todas las variables son tal como se definen en la memoria descriptiva, capaces de modular la actividad de IRAK4. Además, la invención proporciona un método para fabricar compuestos de la invención y métodos para su uso terapéutico. La invención también proporciona métodos para su preparación, para su uso médico, en particular, para su uso en
- 10 inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad del sistema nervioso central, una enfermedad de la piel, una afección y enfermedad oftálmica, y una enfermedad ósea.