

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 945 558**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61P 19/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2019 PCT/US2019/019129**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2019 WO19165192**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2019 E 19711736 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023 EP 3755696**

54 Título: **Indazol-3-carboxamidas sustituidas con 5-heteroarilo y preparación y uso de las mismas**

30 Prioridad:

**23.02.2018 US 201862634656 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.07.2023**

73 Titular/es:

**BIOSPLICE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
 9360 Towne Centre Drive  
 San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**KC, SUNIL KUMAR;  
 MAK, CHI CHING;  
 MITTAPALLI, GOPI KUMAR;  
 HOFILENA, BRIAN JOSEPH;  
 EASTMAN, BRIAN WALTER;  
 CAO, JIANGUO;  
 CHIRUTA, CHANDRAMOULI y  
 BOLLU, VENKATAIAH**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 945 558 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Indazol-3-carboxamidas sustituidas con 5-heteroarilo y preparación y uso de las mismas

5 **SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/634.656, presentada el 23 de febrero de 2018.

10 **ANTECEDENTES****Campo técnico**

15 Esta divulgación se refiere a inhibidores de una o más proteínas en la ruta de Wnt, incluyendo inhibidores de una o más proteínas de Wnt, y a composiciones que comprenden los mismos. Más particularmente, se refiere a un compuesto de indazol o a sales del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de señalización de la ruta de Wnt (por ejemplo, tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud, enfermedad de Darier, esclerodermia, cáncer, proliferación celular anómala, angiogénesis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, trastornos fibróticos, defectos de cartílagos (condrales) y osteoartritis; y/o para fomentar la cicatrización de 20 heridas), la modulación de acontecimientos celulares mediados por señalización de la ruta de Wnt, así como enfermedades genéticas y estados/trastornos/enfermedades neurológicos debidos a mutaciones o desregulación de la ruta de Wnt y/o de uno o más de los componentes de señalización de Wnt.

**Antecedentes**

25 La familia de factor de crecimiento Wnt incluye más de 10 genes identificados en el ratón y al menos 19 genes identificados en el ser humano. Los miembros de la familia de Wnt de moléculas de señalización median en muchos procesos de formación de patrones a corto y largo alcance durante el desarrollo de invertebrados y vertebrados. La ruta de señalización de Wnt se conoce por su función en las interacciones inductivas que regulan el crecimiento y la diferenciación, y también desempeña funciones en el mantenimiento homeostático de la integridad tisular postembrionaria. Wnt estabiliza la  $\beta$ -catenina citoplasmática, que estimula la expresión de genes incluyendo c-myc, c jun, fra-1 y ciclina D1. Además, la regulación errónea de la señalización de Wnt puede provocar defectos del desarrollo y está implicada en el origen de 30 varios cánceres humanos. La ruta de Wnt también se ha implicado en el mantenimiento de células madre o progenitoras en una lista creciente de tejidos de adulto incluyendo piel, sangre, intestino, próstata, músculo y el sistema nervioso.

35 También se cree que la activación patológica de la ruta de Wnt es el acontecimiento inicial que conduce a cáncer colorrectal en más del 85% de todos los casos esporádicos en los países occidentales. También se ha notificado de manera extensa la activación de la ruta de Wnt para carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, melanomas, mesoteliomas, linfomas y leucemias. Además de cáncer, los inhibidores de la ruta de Wnt pueden usarse para la investigación de células madre o para el tratamiento de cualquier enfermedad caracterizada por 40 una activación de Wnt aberrante tal como retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, esclerodermia así como infecciones micóticas y virales y enfermedades de los huesos y los cartílagos. Como tal, es una diana terapéutica que es de gran interés en el campo.

45 Además de cáncer, hay muchos casos de enfermedades genéticas debidas a mutaciones en componentes de señalización de Wnt. Ejemplos de algunas de las muchas enfermedades son la enfermedad de Alzheimer [Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2007), 104(22), 9434-9], osteoartritis, polyposis coli [Science (1991), 253(5020), 665-669], densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-seudoglioma, OPPG) [N. Engl. J. Med. (2002), 346(20), 1513-21], vitreorretinopatía exudativa familiar [Hum. Mutat. (2005), 26(2), 104-12], angiogénesis retiniana [Nat. Genet. (2002), 32(2), 326-30], enfermedad coronaria temprana [Science (2007), 315(5816), 1278-82], síndrome de tetra-amelia [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(3), 558-63], virilización y regresión de los conductos de Müller [Engl. J. Med. (2004), 351 (8), 792-8], síndrome de SERKAL [Am. J. Hum. Genet. (2008), 82(1), 39-47], diabetes mellitus tipo 2 [Am. J. Hum. Genet. (2004), 75(5), 832-43; N. Engl. J. Med. (2006), 355(3), 241-50], síndrome de Fuhrmann [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], displasia odonto-onico-dérmica [Am. J. Hum. Genet. (2007), 81(4), 821-8], obesidad [Diabetologia (2006), 49(4), 678-84], malformación de mano/pie partidos [Hum. Mol. Genet. (2008), 17(17), 2644-53], síndrome de duplicación caudal [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(1), 155-62], agenesia dental [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(5), 1043-50], tumor de Wilms [Science (2007), 315(5812), 642-5], displasia esquelética [Nat. Genet. (2009), 41(1), 95-100], hipoplasia dérmica focal [Nat. Genet. (2007), 39(7), 836-8], anoniquia autosómica recesiva [Nat. Genet. (2006), 38(11), 1245-7], defectos del tubo neural [N. Engl. J. Med. (2007), 356(14), 1432-7], síndrome de alfa-talasemia (ATRX) [The Journal of Neuroscience (2008), 28(47), 12570 -12580], síndrome del cromosoma X frágil [PLoS Genetics (2010), 6(4), e1000898], síndrome de ICF, síndrome de Angelman [Brain Research Bulletin (2002), 57(1), 109-119], síndrome de Prader-Willi [Journal of Neuroscience (2006), 26(20), 5383-5392], síndrome de Beckwith-Wiedemann [Pediatric and Developmental Pathology (2003), 6(4), 299-306] y síndrome de Rett.

65

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

Las tendinopatías son trastornos o lesiones crónicas de los tendones, que normalmente resultan del desgaste gradual del tendón, por ejemplo, debido al uso excesivo o al envejecimiento, y que conducen a esta degeneración de tendón, debilidad, desgaste y dolor. Los individuos que tienden a realizar múltiples movimientos repetidos en sus trabajos, actividades deportivas o actividades diarias regulares tienden a tener más probabilidades de desarrollar tendinopatías. La tendinopatía provoca habitualmente dolor, rigidez y pérdida de fuerza en la zona afectada.

Los trastornos de la piel son afecciones comunes para muchas personas. Algunos de los más habituales son dermatitis (también conocida como eccema) y psoriasis. Tanto la dermatitis como la psoriasis pueden provocar un grave sufrimiento físico y/o psicológico al sujeto independientemente de la ubicación en el cuerpo en la que se producen estos estados.

La cinasa regulada por fosforilación de tirosina de doble especificidad 1A es una enzima que, en seres humanos, se codifica por el gen DYRK1A. DYRK1A es un miembro de la familia de cinasa regulada por fosforilación de tirosina de doble especificidad (DYRK). DYRK1A contiene una secuencia de señal de direccionamiento nuclear, un dominio de proteína cinasa, un motivo de cremallera de leucina y una repetición de 13 histidinas consecutivas altamente conservativa. Cataliza su autofosforilación en residuos de serina/treonina y tirosina. Puede desempeñar una función significativa en una ruta de señalización que regula la proliferación celular y puede participar en el desarrollo cerebral. DYRK1A está localizado en la región crítica para el síndrome de Down del cromosoma 21, y se considera que es un gen candidato para defectos del aprendizaje asociados con síndrome de Down. DYRK1A también se expresa en neuronas de cerebro de adulto, lo que indica que DYRK1A puede desempeñar una función en el sistema nervioso central maduro. Por tanto, varias líneas de evidencia apuntan a algunas funciones sinápticas de DYRK1A. Por ejemplo, se ha encontrado que DYRK1A fosforila y modula la interacción de varios componentes de la maquinaria del complejo de proteínas endocítico (dinamina 1, anfisina y sinaptojanina), lo que sugiere una función en el reciclaje de vesículas sinápticas. Además, se encontró que un polimorfismo (SNP) en DYRK1A estaba asociado con la replicación de VIH-1 en macrófagos derivados de monocitos, así como con la progresión a SIDA en dos cohortes independientes de individuos infectados por VIH-1.

El documento WO2013/040215 da a conocer compuestos de indazol-3-carboxamida para el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de señalización de la ruta de Wnt (por ejemplo, cáncer, proliferación celular anómala, angiogénesis y osteoartritis), la modulación de acontecimientos celulares mediados mediante señalización de la ruta de Wnt, así como enfermedades genéticas y estados/trastornos/enfermedades neurológicos debidos a mutaciones o desregulación de la ruta de Wnt y/o de uno o más componentes de señalización de Wnt.

El documento US2015/266825 da a conocer compuestos de indazol o análogos de los mismos, para el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de señalización de la ruta de Wnt (por ejemplo, cáncer, proliferación celular anómala, angiogénesis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, trastornos fibróticos, defectos de cartílagos (condrales) y osteoartritis), la modulación de acontecimientos celulares mediados por mediante señalización de la ruta de Wnt y estados/trastornos/enfermedades neurológicos vinculados a la sobreexpresión de DYRK1A.

## SUMARIO

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

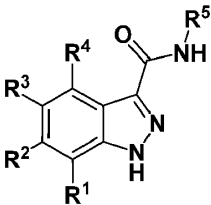
Esta divulgación presenta compuestos de indazol-3-carboxamida o sales de los mismos para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades o estados independientemente seleccionados del grupo que consiste en una tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud y enfermedad de Darier; y/o para fomentar la cicatrización de heridas. Los usos implican administrar a un sujeto (por ejemplo, un sujeto que lo necesita) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de indazol-3-carboxamida o sales o análogos de los mismos tal como se describe en cualquier parte en el presente documento.

La presente divulgación también proporciona usos y reactivos, que implican poner en contacto una célula con un agente, tal como un compuesto de indazol, en una cantidad suficiente para antagonizar la actividad de DYRK1A, por ejemplo, i)

para normalizar el desarrollo cerebral prenatal y temprano posnatal; ii) para mejorar la función cognitiva en jóvenes y adultos; y/o iii) para atenuar la neurodegeneración de tipo Alzheimer.

5 Algunas realizaciones dadas a conocer en el presente documento incluyen inhibidores de Wnt y/o DYRK1A que contienen un núcleo de indazol. Otras realizaciones dadas a conocer en el presente documento incluyen composiciones farmacéuticas y usos de estos compuestos.

La invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de fórmula I:



10

I

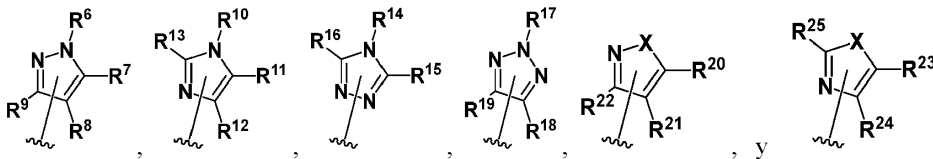
así como a sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En la fórmula (I):

15

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y haluro;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



20

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

25

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

35

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

40

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

45

cuando el átomo de nitrógeno al que está unido R<sup>10</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>10</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

50

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>12</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>12</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>13</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>13</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

5 cuando el átomo de nitrógeno al que está unido R<sup>14</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>14</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>15</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>15</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

10 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>16</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>16</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

15 cuando el nitrógeno al que está unido R<sup>17</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>17</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>18</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>18</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

20 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>19</sup> está en su lugar unido al anillo de indazol, entonces R<sup>19</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>20</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>20</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

25 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>21</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>21</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>22</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>22</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

30

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>23</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>23</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

35 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>24</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>24</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el carbono al que está unido R<sup>25</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>25</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

40 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -heteroarilo sustituido con 1-4 R<sup>26</sup>, un -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>27</sup>, un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>27</sup>, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>28</sup>, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5 R<sup>29</sup>; en donde cada -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

45

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>31</sup>; en donde -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

50

R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>OH y -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>27</sup>; en donde cada -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

55

alternativamente, uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>,

60

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>31</sup>; en donde -(alquilenilo

65

C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>,

R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>31</sup>; en donde -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup> y R<sup>14</sup> se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup>;

R<sup>17</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>31</sup>; en donde -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, uno de R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, y R<sup>25</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

cada R<sup>26</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>34</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -C(C=O)N(R<sup>41</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>35</sup>, y -O(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>36</sup>; en donde cada -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

cada R<sup>27</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>28</sup>, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5 R<sup>46</sup>,

cada R<sup>28</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>38</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido y -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>37</sup>; en donde -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

cada R<sup>29</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>38</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>39</sup>, -NH-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>40</sup>, y

-O(alquileo C<sub>1-4</sub>)heterocicilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>40</sup>; en donde -(alquileo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

5 cada R<sup>30</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>31</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

10 cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

15 cada R<sup>33</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>34</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido;

20 cada R<sup>35</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>36</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

25 cada R<sup>37</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

30 cada R<sup>38</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido;

35 cada R<sup>39</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

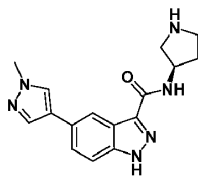
cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

40 cada R<sup>41</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -(alquilo C<sub>1-9</sub>); cada R<sup>46</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

45 cada X es O o S;

cada p es independientemente 0 o 1; y

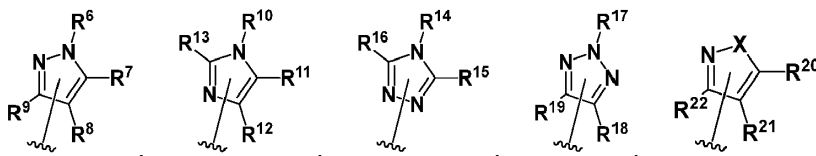
con la condición de que la fórmula I no es una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



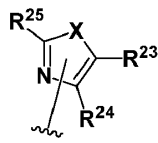
50 En algunas realizaciones de fórmula (I):

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y haluro;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



y



- 5 en donde cada uno de R<sup>6</sup>-R<sup>25</sup> es, independientemente, un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento o un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol; en donde solo uno de R<sup>6</sup>-R<sup>9</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>10</sup>-R<sup>13</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>14</sup>-R<sup>16</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>17</sup>-R<sup>19</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>20</sup>-R<sup>22</sup> es un enlace, y solo uno de R<sup>23</sup>-R<sup>25</sup> (cuando están presentes) es un enlace; con fines de
- 10 aclaración, uno cualquiera de los átomos de nitrógeno unidos a R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>17</sup> puede servir como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol; igualmente, uno cualquiera de los átomos de carbono unidos a R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> puede servir como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol; por consiguiente:
- 15 cuando el átomo de nitrógeno al que está unido R<sup>6</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>6</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 20 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>7</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>7</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 25 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>8</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>8</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 30 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>9</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>9</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 35 cuando el átomo de nitrógeno al que está unido R<sup>10</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>10</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 40 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>11</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>11</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 45 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>12</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>12</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 50 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>13</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>13</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 55 cuando el átomo de nitrógeno al que está unido R<sup>14</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>14</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 60 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>15</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>15</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 65 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>16</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>16</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 70 cuando el nitrógeno al que está unido R<sup>17</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>17</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 75 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>18</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>18</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 80 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>19</sup> está en su lugar unido al anillo de indazol, entonces R<sup>19</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 85 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>20</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>20</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;
- 90 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>21</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>21</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;



## ES 2 945 558 T3

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

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

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

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

15  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(alquino  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(haloalquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -heteroarilo sustituido con 1-4  $R^{26}$ , un -(alqueno  $C_{1-4}$ )<sub>p</sub>heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10  $R^{27}$ , un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10  $R^{27}$ , -(alqueno  $C_{1-4}$ )<sub>p</sub>carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12  $R^{28}$ , y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5  $R^{29}$ ; en donde cada -(alqueno  $C_{1-4}$ ) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

20  $R^6$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(alquino  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(haloalquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{1-4}$ )<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10  $R^{30}$ , y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12  $R^{31}$ ; en donde -(alqueno  $C_{1-4}$ ) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

25  $R^7$ ,  $R^8$ , y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(alquino  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(haloalquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{1-4}$ )<sub>p</sub>OH y -(alqueno  $C_{1-4}$ )<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10  $R^{27}$ ; en donde cada -(alqueno  $C_{1-4}$ ) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

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

35  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(alquino  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(haloalquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{1-4}$ )<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10  $R^{30}$ , y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12  $R^{31}$ ; en donde -(alqueno  $C_{1-4}$ ) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

40  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , y  $R^{13}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(alquino  $C_{2-9}$ ) no sustituido y -(haloalquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido;

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

50  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(alquino  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(haloalquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{1-4}$ )<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10  $R^{30}$ , y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12  $R^{31}$ ; en donde -(alqueno  $C_{1-4}$ ) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

55  $R^{15}$  y  $R^{16}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(alquino  $C_{2-9}$ ) no sustituido y -(haloalquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido;

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

65  $R^{17}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(alquino  $C_{2-9}$ ) no sustituido, -(haloalquilo  $C_{1-9}$ ) no sustituido, -(alqueno  $C_{1-4}$ )<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10  $R^{30}$ , y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12  $R^{31}$ ; en donde -(alqueno  $C_{1-4}$ ) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

5                   alternativamente, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

10                   alternativamente, uno de R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

15                   R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, y R<sup>25</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

20                   cada R<sup>26</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>34</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -C(C=O)N(R<sup>41</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>35</sup>, y -O(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>36</sup>, en donde cada -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

25                   cada R<sup>27</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>28</sup>;

30                   cada R<sup>28</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>38</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido y -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>37</sup>; en donde -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

35                   cada R<sup>29</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>38</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>39</sup>, -NH-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>40</sup>, y -O-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>40</sup>; en donde -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

40                   cada R<sup>30</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

45                   cada R<sup>31</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

50                   cada R<sup>33</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>34</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido;

55                   cada R<sup>35</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

60                   cada R<sup>36</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>37</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

65                   cada R<sup>38</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido;

cada R<sup>39</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

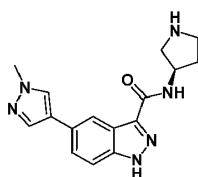
5 cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>41</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -(alquilo C<sub>1-9</sub>);

10 cada X es O o S;

cada p es independientemente 0 o 1; y

15 con la condición de que la fórmula I no es una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



Algunas realizaciones incluyen sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula general (I).

20 Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula general (I) o en un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de fórmula (I) son útiles para inhibir uno o más miembros de la ruta de Wnt, incluyendo una o más proteínas de Wnt en un paciente afectado por un trastorno o enfermedad en el que está implicada una señalización de Wnt aberrante, tal como cáncer y otras enfermedades asociadas con angiogénesis anómala, proliferación celular, ciclo celular y mutaciones en componentes de señalización de Wnt. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular y corregir un trastorno genético debido a mutaciones en componentes de señalización de Wnt.

30 Los compuestos de fórmula (I) son útiles para inhibir DYRK1A en un paciente afectado por un trastorno o enfermedad en el que está implicada la sobreexpresión de DYRK1A, tal como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo 17 (FTDP-17), demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick y enfermedades adicionales con una pronunciada neurodegeneración tales como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos asociados con lesión cerebral adquirida tales como encefalopatía por traumatismo crónica, lesión cerebral por traumatismo, tumor y accidente cerebrovascular.

40 Los ejemplos no limitativos de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos y las composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una variedad de cánceres, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, septicemia, espondilitis anquilosante, psoriasis, esclerodermia, infecciones micóticas y virales, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, fracturas de huesos/osteoporóticas (de muñeca, columna vertebral, hombro y cadera), defectos de cartílagos articulares (condrales), discopatía degenerativa (o degeneración de discos intervertebrales), polyposis coli, síndrome de osteoporosis-seudoglioma, vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, virilización y regresión de los conductos de Müller, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie partidos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

Algunas realizaciones de la presente divulgación incluyen métodos para preparar compuestos de fórmula (I).

55 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente a modo de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de la divulgación, tal como se reivindica.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA**

En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en la inhibición de uno o más miembros de la ruta de Wnt, incluyendo una o más proteínas de Wnt. Otros inhibidores de Wnt y métodos para usar los mismos se dan a conocer en las solicitudes estadounidenses con n.ºs de serie 13/614.296; 14/019.229; y 14/664.517.

5 En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en la inhibición de DYRK1A. Otros inhibidores de DYRK1A y métodos para usar los mismos se dan a conocer en la solicitud estadounidense con n.º de serie 14/664.517.

10 Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades o trastornos neurológicos, cánceres, inflamación crónica, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, septicemia, espondilitis anquilosante, psoriasis, esclerodermia, infecciones micóticas y virales, enfermedades de los huesos y los cartílagos, enfermedad pulmonar, osteoartritis, defectos de cartílagos articulares (condrales), discopatía degenerativa (o degeneración de discos intervertebrales), polyposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-seudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, virilización y regresión de los conductos de Müller, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzler, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie partidos, duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

25 En algunas realizaciones, los ejemplos no limitativos de enfermedades de los huesos y los cartílagos que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen espolón óseo (osteófitos), craneosinostosis, fibrodisplasia osificante progresiva, displasia fibrosa, tumor de huesos de células gigantes, desgarramiento del rodete cotiloideo, desgarramientos de menisco, osteoartritis, defectos de cartílagos articulares (condrales), discopatía degenerativa (o degeneración de discos intervertebrales), osteocondritis disecante, osteocondroma (tumor óseo), osteopetrosis, policondritis recidivante y fracturas de Salter-Harris.

30 En algunas realizaciones, los ejemplos no limitativos de una enfermedad o trastorno neurológico asociado con patología de proteína tau, amiloide o alfa-sinucleína que puede tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo 17 (FTDP-17), demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y enfermedades adicionales con una pronunciada neurodegeneración tales como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos asociados con lesión cerebral adquirida tales como encefalopatía por traumatismo crónica, lesión cerebral por traumatismo, tumor, y accidente cerebrovascular.

40 En algunas realizaciones, los ejemplos no limitativos de enfermedades en las que está implicada la inflamación crónica que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen trastornos oculares, dolor de las articulaciones, artritis (reumatoide, osteoartritis, psoriásica, gota), cánceres (de colon, mama, pulmón, páncreas y otros), trastornos gastrointestinales (colitis ulcerosa y enfermedades inflamatorias del intestino), trastornos pulmonares (trastorno pulmonar obstructivo crónico y asma), alergias, trastornos de la piel (dermatitis atópica y psoriasis), diabetes, pancreatitis, tendinitis, hepatitis, enfermedad cardíaca, miocarditis, accidente cerebrovascular, lupus y trastornos neurológicos tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y demencia incluyendo enfermedad de Alzheimer.

50 En algunas realizaciones, los ejemplos no limitativos de cánceres que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen cánceres de colon, ovarios, pancreático, de mama, hígado, próstata y hematológico.

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

**Definiciones**

60 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado con el que los entiende habitualmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta divulgación. En el caso en el que haya una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecen aquellas en esta sección a menos que se mencione lo contrario.

65 Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que solo contiene carbono e hidrógeno, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, sec-pentilo y neo-pentilo. Los grupos alquilo pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos

con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluyen de 1 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono).

5 Tal como se usa en el presente documento, "alquenilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que solo contiene carbono e hidrógeno y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. En diversas realizaciones, los grupos alquenilo pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Normalmente, los grupos alquenilo comprenderán de 2 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o 2 átomos de carbono).

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

15 Tal como se usa en el presente documento, "alquinilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que solo contiene carbono e hidrógeno y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares. En diversas realizaciones, los grupos alquinilo pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Normalmente, los grupos alquinilo comprenderán de 2 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o 2 átomos de carbono).

20 Tal como se usa en el presente documento, "alquilenilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada bivalente que solo contiene carbono e hidrógeno, tal como metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, iso-butileno, sec-butileno, terc-butileno, n-pentileno, iso-pentileno, sec-pentileno y neo-pentileno. Los grupos alquilenilo pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los grupos alquilenilo incluyen de 1 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono).

30 Tal como se usa en el presente documento, "alquenileno" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada bivalente que solo contiene carbono e hidrógeno y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como etenileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno y similares. En diversas realizaciones, los grupos alquenileno pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Normalmente, los grupos alquenileno comprenderán de 2 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o 2 átomos de carbono).

35 Tal como se usa en el presente documento, "alquinileno" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada bivalente que solo contiene carbono e hidrógeno y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como etinileno, 1-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno y similares. En diversas realizaciones, los grupos alquinileno pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Normalmente, los grupos alquinileno comprenderán de 2 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o 2 átomos de carbono).

40 Tal como se usa en el presente documento, "alcoxilo" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es tal como se describe en el presente documento. Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, s-butoxilo, t-butoxilo, pentoxilo, hexoxilo y heptoxilo, y también los isómeros de posición lineales o ramificados de los mismos.

45 Tal como se usa en el presente documento, "haloalcoxilo" significa un grupo haloalquil-O- en el que el grupo haloalquilo es tal como se describe en el presente documento. Los grupos haloalcoxilo a modo de ejemplo incluyen fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, y también los isómeros de posición lineales o ramificados de los mismos.

50 Tal como se usa en el presente documento, "carbociclilo" significa un sistema de anillos cíclico que solo contiene átomos de carbono en la estructura principal del sistema de anillos, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los carbociclilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los carbociclilos pueden tener cualquier grado de saturación, siempre que ninguno de los anillos en el sistema de anillos sea aromático. Los grupos carbociclilo pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los grupos carbociclilo incluyen de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 6 átomos de carbono.

55 Tal como se usa en el presente documento, "arilo" significa un grupo mono, bi, tri o policíclico con tan solo átomos de carbono presentes en la estructura principal de anillo que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, alternativamente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; y que tiene 6, 10 o 14 electrones pi compartidos en una matriz cíclica; en donde al menos un anillo en el sistema es aromático. Los grupos arilo pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo y otros. En algunas realizaciones, el arilo es fenilo.

60 Tal como se usa en el presente documento, "arilalquilenilo" significa un grupo aril-alquilenilo- en el que los restos arilo y alquilenilo son tal como se describieron anteriormente. En algunas realizaciones, los grupos arilalquilenilo contienen un resto alquilenilo C<sub>1-4</sub>. Los grupos arilalquilenilo a modo de ejemplo incluyen bencilo y 2-fenetilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un grupo mono, bi, tri o policíclico que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, alternativamente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; y que tiene 6, 10 o 14 electrones pi compartidos en una matriz cíclica; en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Los grupos heteroarilo pueden o bien no estar sustituidos o bien estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, cinnolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridina, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromano, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina, benzo[*d*][1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzofurano, tetrahydroquinolina, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxatiina, isoindolina y otros. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona de tienilo, piridinilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindolinilo, piranilo, pirazinilo y pirimidinilo.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, "heterociclilo" significa un sistema de anillos cíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en la estructura principal del sistema de anillos. Los heterociclicos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los heterociclicos pueden no estar sustituidos o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los heterociclicos tienen 5-7 miembros. En los heterociclicos monocíclicos de seis miembros, el/los heteroátomo(s) se selecciona(n) de uno a tres de O, N o S, y en donde, cuando el heterociclo tiene cinco miembros, puede tener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los ejemplos de heterociclilo incluyen azirinilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,4,2-ditiazolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiridinilo, oxazinilo, tiazinilo, tiinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo y otros. En algunas realizaciones, el heterociclilo se selecciona de azetidino, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y tetrahidropiridinilo.

Tal como se usa en el presente documento, "heterociclilo monocíclico" significa un único anillo cíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en la estructura principal del sistema de anillos. Los heterociclicos pueden no estar sustituidos o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los heterociclicos tienen 5-7 miembros. En los heterociclicos monocíclicos de seis miembros, el/los heteroátomo(s) se selecciona(n) de uno a tres de O, N o S, y en donde, cuando el heterociclo tiene cinco miembros, puede tener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los ejemplos de heterociclilo incluyen azirinilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,4,2-ditiazolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiridinilo, oxazinilo, tiazinilo, tiinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo y otros.

Tal como se usa en el presente documento, "heterociclilo espirocíclico" significa un sistema de anillos bicíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en la estructura principal del sistema de anillos y con los anillos conectados a través de tan solo un átomo. Los heterociclicos espirocíclicos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los heterociclicos espirocíclicos tienen 5-11 miembros, seleccionándose el/los heteroátomo(s) de uno a cinco de O, N o S. Los ejemplos de heterociclilo espirocíclico incluyen 2-azaespiro[2.2]pentano, 4-azaespiro[2.5]octano, 1-azaespiro[3.5]nonano, 2-azaespiro[3.5]nonano, 2-azaespiro[4.4]nonano, 6-azaespiro[2.6]nonano, 1,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,5-diazaespiro[3.6]decano y similares.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que sustituyen a un hidrógeno en uno o más átomos distintos de hidrógeno de la molécula. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución es según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta de manera espontánea una transformación tal como mediante transposición, ciclización, eliminación, etc. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>; -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>); un haluro; un hidroxilo; un carbonilo [tal como -C(O)OR y -C(O)R]; un tiocarbonilo [tal como -C(S)OR, -C(O)SR y -C(S)R]; -(alcoxilo C<sub>1-9</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más de haluro, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>; -OPO(OH)<sub>2</sub>; un fosfonato [tal como -PO(OH)<sub>2</sub> y -PO(OR')<sub>2</sub>]; -OPO(OR')R"; -NRR'; -C(O)NRR'; -C(NR)NR'R"; -C(NR')R"; un ciano; un nitro; un azido; -SH; -S-R; -OSO<sub>2</sub>(OR); un sulfonato [tal como -SO<sub>2</sub>(OH) y -SO<sub>2</sub>(OR)]; -SO<sub>2</sub>NR'R"; y -SO<sub>2</sub>R; en los que cada aparición de R, R' y R" se selecciona independientemente de H; -(alquilo C<sub>1-9</sub>); arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con desde 1-3 R"; heteroarilo de 5-10 miembros que tiene desde 1-4 heteroátomos independientemente

5 seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con desde 1-3 R<sup>m</sup>; carbociclilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con desde 1-3 R<sup>m</sup>; y heterociclilo de 3-8 miembros que tiene desde 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con desde 1-3 R<sup>m</sup>; en donde cada R<sup>m</sup> se selecciona independientemente de -(alquilo C<sub>1-6</sub>), -(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), un haluro (por ejemplo, F), un hidroxilo, -C(O)OR, -C(O)R, -(alcoxilo C<sub>1-6</sub>), -NRR', -C(O)NRR', y un ciano, en los que cada aparición de R y R' se selecciona independientemente de H y -(alquilo C<sub>1-6</sub>). En algunas realizaciones, el sustituyente se selecciona de -(alquilo C<sub>1-6</sub>), -(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), un haluro (por ejemplo, F), un hidroxilo, -C(O)OR, -C(O)R, -(alcoxilo C<sub>1-6</sub>), -NRR', -C(O)NRR', y un ciano, en los que cada aparición de R y R' se selecciona independientemente de H y -(alquilo C<sub>1-6</sub>).

10 Tal como se usa en el presente documento, cuando se indica que dos grupos están "unidos" o "enlazados" para formar un "anillo", debe entenderse que se forma un enlace entre los dos grupos y puede implicar la sustitución de un átomo de hidrógeno en uno o ambos grupos por el enlace, formando de ese modo un anillo carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. El experto en la técnica reconocerá que tales anillos puede formarse, y se forman fácilmente, mediante reacciones químicas rutinarias. En algunas realizaciones, tales anillos tienen desde 3-7 miembros, por ejemplo, 5 o 6 miembros.

15 El experto en la técnica reconocerá que algunas estructuras químicas descritas en el presente documento pueden representarse en el papel mediante una o más de otras formas de resonancia; o pueden existir en una o más de otras formas tautoméricas, aunque, cinéticamente, el experto reconozca que tales formas tautoméricas solo representan una porción muy pequeña de una muestra de tal(es) compuesto(s). Tales compuestos quedan claramente contemplados dentro del alcance de esta divulgación, aunque tales formas de resonancia o tautómeros no se representen explícitamente en el presente documento.

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

25 El término "administración" o "administrar" se refiere a un método de proporcionar una dosificación de un compuesto o composición farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un ave, un pez o un anfibio, donde el método es, por ejemplo, por vía oral, subcutánea, intravenosa, intralinfática, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, oncológica, neurootológica, intraocular, subconjuntival, mediante inyección en la cámara anterior del ojo, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intraquística, intrapleural, mediante irrigación de herida, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, mediante inhalación, mediante instilación endotraqueal o endobronquial, mediante instilación directa en cavidades pulmonares, intrarraquídea, intrasinovial, intratorácica, mediante irrigación de drenaje torácico, epidural, intratimpánica, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraósea, mediante irrigación de hueso infectado o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. El método de administración puede variar dependiendo de diversos factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la enfermedad, la enfermedad implicada y la intensidad de la enfermedad.

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

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

50 El término "portador farmacéuticamente aceptable", "diluyente farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, codisolventes, agentes complejantes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción y similares que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro modo. El uso de tales medios y agentes para principios farmacéuticamente activos se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida que en cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes tal como se usan habitualmente en la técnica. Estos y otros de tales compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12<sup>a</sup> ed., The McGraw-Hill Companies.

65

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

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

"Paciente", tal como se usa en el presente documento, significa un ser humano o mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto tal como se proporciona en el presente documento es una que es suficiente para lograr el efecto fisiológico deseado y puede variar según la naturaleza y intensidad del estado patológico y la potencia del compuesto. También se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya uno o más de los compuestos de fórmula I en combinación con uno o más de otros agentes que son eficaces para tratar las enfermedades y/o estados descritos en el presente documento. La combinación de compuestos puede ser una combinación sinérgica. La sinergia, tal como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran como agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones inferiores a las óptimas de los compuestos. Se apreciará que pueden emplearse diferentes concentraciones para la profilaxis que para el tratamiento de una enfermedad activa. Esta cantidad puede depender además de la altura, peso, sexo, edad e historia clínica del paciente.

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

"Tratar", "tratamiento" o "que trata", tal como se usan en el presente documento, se refieren a administrar un compuesto o composición farmacéutica tal como se proporciona en el presente documento con fines terapéuticos. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece una enfermedad, provocando de ese modo un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como mejorar síntomas existentes, mejorar las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, retrasar o prevenir el desarrollo adicional de un trastorno y/o reducir la intensidad de los síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen.

"Morfea" tal como se usa en el presente documento se refiere a un estado cutáneo en donde aparecen manchas con alteración del color y/o endurecidas en la piel (por ejemplo, una o más capas exteriores de la piel) resultantes de una deposición excesiva de colágeno.

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

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

"Cicatrización de heridas" tal como se usa en el presente documento se refiere a un proceso mediante el cual la piel y/o otros tejidos corporales se reparan por sí mismos tras experimentar, por ejemplo, daño y/o traumatismo.

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



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

"Tendinosis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una lesión no inflamatoria del tendón caracterizada por la degeneración intratendinosa del tendón normalmente en forma de microdesgarros en el tejido en y alrededor del tendón provocados por uso excesivo, conduciendo a un aumento del número de células de reparación del tendón alrededor de la zona de daño. La degeneración del tendón está provocada por el daño o la desorganización de las fibras de colágeno, células y componentes vasculares del tendón, lo cual puede reducir la resistencia a la tracción del tendón y puede conducir a ruptura del tendón si no se trata.

"Tendinitis" tal como se usa en el presente documento se refiere a una lesión inflamatoria del tendón, caracterizada por la degeneración como la observada en la tendinosis, pero también acompañada por inflamación del tendón, alteración vascular y una respuesta de reparación inflamatoria. Con frecuencia, la tendinitis está asociada con proliferación fibroblástica y miofibroblástica, así como hemorragia y organización de tejido de granulación. Generalmente, la tendinitis se nombra por la parte del cuerpo afectada, tal como tendinitis de Aquiles (que afecta al tendón de Aquiles), o tendinitis rotuliana (también denominada "rodilla de saltador", que afecta al tendón de la rótula), aunque hay ciertas excepciones, tales como epicondilitis lateral (también conocida como "codo de tenista", que afecta al tendón extensor radial corto del carpo). Los síntomas pueden variar desde molestias o dolores y rigidez local hasta una sensación de quemazón por toda la articulación alrededor del tendón inflamado. En algunos casos, la tendinitis se caracteriza por hinchazón, algunas veces acompañada por calor y enrojecimiento; también puede haber nudos visibles que rodean a la articulación. Para muchos pacientes, el dolor es habitualmente peor durante y después de una actividad, y la zona del tendón y la articulación puede volverse más rígida el día siguiente a medida que los músculos se contraen a partir del movimiento del tendón.

"Psoriasis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad autoinmunitaria en la que se acumulan células de la piel y provoca que aparezcan manchas elevadas, rojas y con escamas en la piel.

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

"Elución de fármaco" y/o liberación controlada tal como se usa en el presente documento se refiere a todos y cada uno de los mecanismos, por ejemplo, difusión, migración, permeación y/o desorción mediante los cuales el/los fármaco(s) incorporado(s) en el material de elución de fármaco pasa(n) a partir del mismo a lo largo del tiempo al tejido corporal circundante.

"Material de elución de fármaco" y/o material de liberación controlada tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier material natural, sintético o semisintético que puede adquirir y retener una forma o configuración deseada y en el que pueden incorporarse uno o más fármacos y a partir del cual puede(n) eluir el/los fármaco(s) incorporado(s) a lo largo del tiempo.

"Fármaco eluible", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier fármaco o combinación de fármacos que tienen la capacidad de pasar a lo largo del tiempo a partir del material de elución de fármaco en el que están incorporados a las zonas circundantes del cuerpo.

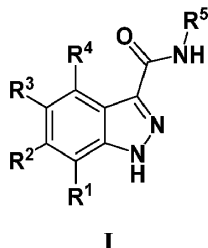
### **Compuestos**

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

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para inhibir DYRK1A para tratar un trastorno o enfermedad en el que está implicada la sobreexpresión de DYRK1A, tal como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo 17 (FTDP-17), demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick y enfermedades adicionales con una pronunciada neurodegeneración tales como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple;

enfermedades y trastornos asociados con lesión cerebral adquirida tales como encefalopatía por traumatismo crónica, lesión cerebral por traumatismo, tumor y accidente cerebrovascular.

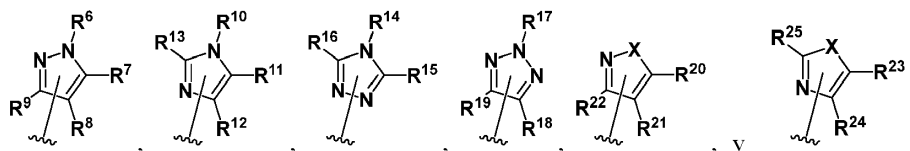
La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y haluro.

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



20 en donde cada uno de R<sup>6</sup>-R<sup>25</sup> es, independientemente, un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento o un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol; en donde solo uno de R<sup>6</sup>-R<sup>9</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>10</sup>-R<sup>13</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>14</sup>-R<sup>16</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>17</sup>-R<sup>19</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>20</sup>-R<sup>22</sup> es un enlace, y solo uno de R<sup>23</sup>-R<sup>25</sup> (cuando están presentes) es un enlace; con fines de aclaración, uno cualquiera de los átomos de nitrógeno unidos a R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>17</sup> puede servir como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol; igualmente, uno cualquiera de los átomos de carbono unidos a R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> puede servir como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol.

25 En alguna realización, -(alquileo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se define en cualquier parte en el presente documento.

En alguna realización, -(alquileo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más haluros (por ejemplo, F, Cl, Br, I) o uno o más -(alquilos C<sub>1-3</sub>) no sustituidos (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3, 1-2, 1</sub>).

30 En alguna realización, -(alquileo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más haluros (por ejemplo, F, Cl, Br, I) y uno o más -(alquilos C<sub>1-3</sub>) no sustituidos (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3, 1-2, 1</sub>).

35 En alguna realización, -(alquileo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más F o uno o más Me.

En alguna realización, -(alquileo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más F y uno o más Me.

En alguna realización, -(alquileo C<sub>1-4</sub>) es -CH<sub>2</sub>-.

40 En alguna realización, -(alquileo C<sub>1-4</sub>) es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En alguna realización, -(alquileo C<sub>1-4</sub>) es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

45 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -heteroarilo sustituido con 1-4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1) R<sup>26</sup>, un -(alquileo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>27</sup>, un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>27</sup>, -(alquileo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>28</sup>, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>29</sup>; en donde cada -(alquileo C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.

50

- 5 En otra realización, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -heteroarilo sustituido con 1-4 (por ejemplo, 1-3, 1-2, 1) R<sup>26</sup>, un -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>27</sup>, un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>27</sup>, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>28</sup>, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5 (por ejemplo, .., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>29</sup>; en donde cada -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.
- 10 En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>31</sup>; en donde -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.
- 15 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>OH, y -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>27</sup>; en donde cada -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.
- 20 En algunas realizaciones, uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 25 En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 30 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 35 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 40 En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>31</sup>; en donde -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.
- 45 En algunas realizaciones, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido.
- 50 En algunas realizaciones, uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 55 En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 60 En algunas realizaciones, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 65 En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.

- 5 En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>31</sup>; en donde -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.
- 10 En algunas realizaciones, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido.
- 15 En algunas realizaciones, uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup> y R<sup>14</sup> se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup>.
- 20 En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup>.
- 25 En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> y R<sup>14</sup> se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup>.
- 30 En algunas realizaciones, R<sup>17</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>31</sup>; en donde -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.
- 35 En algunas realizaciones, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido.
- 40 En algunas realizaciones, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 45 En algunas realizaciones, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido.
- 50 En algunas realizaciones, uno de R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 55 En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 60 En algunas realizaciones, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- 65 En algunas realizaciones, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, y R<sup>25</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido.
- En algunas realizaciones, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 (por ejemplo, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>33</sup>.
- En algunas realizaciones, cada R<sup>26</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -OR<sup>34</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -C(C=O)N(R<sup>41</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>35</sup>, y -O(alquilenilo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R<sup>36</sup>; en donde cada -(alquilenilo C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.
- En algunas realizaciones, cada R<sup>27</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alquenilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquinilo C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no



En algunas realizaciones, cada R<sup>37</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I) y -CN.

En algunas realizaciones, cada R<sup>38</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3) y -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1).

En algunas realizaciones, cada R<sup>39</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I) y -CN.

En algunas realizaciones, cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I) y -CN.

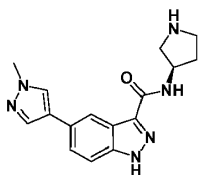
En algunas realizaciones, cada R<sup>41</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -(alquilo C<sub>1-9</sub>).

En algunas realizaciones, cada R<sup>46</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), -(alquenilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(alquinilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3), -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I) y -CN.

En algunas realizaciones, cada X es O o S.

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

Existe la condición de que la fórmula I no es una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



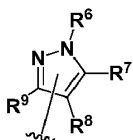
En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son H, y R<sup>2</sup> es F.

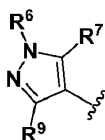
En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H, y R<sup>4</sup> es F.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H, y R<sup>1</sup> es F.

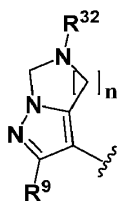
En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es



En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol, es decir, R<sup>3</sup> tiene la siguiente fórmula:



En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es



5 y n es de 1 a 3.

En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -(haloalquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido y -(carbociclilo C<sub>3-4</sub>) opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>.

10 En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, -CF<sub>3</sub> y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>.

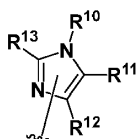
En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>) y -(haloalquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido.

15 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo y -CF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y haluro.

20 En algunas realizaciones, R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y F.

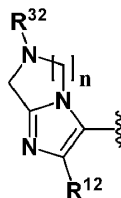
En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es



25 En determinadas realizaciones, R<sup>11</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol, es decir, R<sup>3</sup> tiene la siguiente fórmula:



30 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es



35 y n es de 1 a 3.

En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido y -(carbociclilo C<sub>3-4</sub>) opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>.

40 En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, -CF<sub>3</sub> y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>.

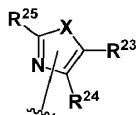
En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y haluro.

45 En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y F.

En algunas realizaciones,  $R^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo  $C_{1-2}$ ) no sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_1$ ) y -(haloalquilo  $C_{1-2}$ ) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo  $C_1$ ).

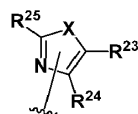
5 En algunas realizaciones,  $R^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo y  $-CF_3$ .

En algunas realizaciones,  $R^3$  es



10

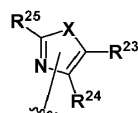
En algunas realizaciones,  $R^3$  es



15

y X es S.

En algunas realizaciones,  $R^3$  es



20

y X es O.

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

25

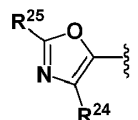


En algunas realizaciones,  $R^3$  es



30

En algunas realizaciones,  $R^3$  es



35

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

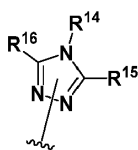
En algunas realizaciones,  $R^{24}$  se selecciona del grupo que consiste en H y F.

40 En algunas realizaciones,  $R^{25}$  se selecciona del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo  $C_{1-2}$ ) no sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_1$ ) y -(haloalquilo  $C_{1-2}$ ) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo  $C_1$ ).

En algunas realizaciones,  $R^{25}$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo y  $-CF_3$ .

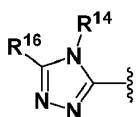
45 En algunas realizaciones,  $R^3$  es





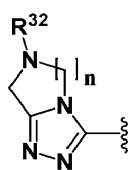
En determinadas realizaciones, R<sup>15</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol, es decir, R<sup>3</sup> tiene la siguiente fórmula:

5



En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es

10



y n es de 1 a 3.

15

En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -(haloalquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido y -(carbociclilo C<sub>3-4</sub>) opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, -CF<sub>3</sub> y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>.

20

En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>) y -(haloalquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1</sub>).

En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo y -CF<sub>3</sub>.

25

En algunas realizaciones, R<sup>31</sup> se selecciona del grupo que consiste en haluro, -(alquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1) y -(haloalquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido.

En algunas realizaciones, R<sup>31</sup> se selecciona del grupo que consiste en F, metilo y -CF<sub>3</sub>.

30

En algunas realizaciones, R<sup>32</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y -(alquilo C<sub>1-2</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>).

En algunas realizaciones, R<sup>32</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y metilo.

35

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-5</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-5</sub>, 3-5, 4-5, 2-4, 3-4, 2-3, 1-4, 1-3, 1-2, 1), -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -heteroarilo sustituido con 1-2 R<sup>26</sup>, un -(alquilenos C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>27</sup>, un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>27</sup>, -(alquilenos C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>28</sup>, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>29</sup>; en donde cada -(alquilenos C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.

40

45

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-5</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-5</sub>, 3-5, 4-5, 2-4, 3-4, 2-3, 1-4, 1-3, 1-2, 1), -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -heteroarilo sustituido con 1-2 R<sup>26</sup>, un -(alquilenos C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>27</sup>, un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>27</sup>, -(alquilenos C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>28</sup>, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>29</sup>; en donde cada -(alquilenos C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento.

50

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1) y -(fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, fluoroalquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1).

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -piridinilo sustituido con 1 R<sup>26</sup> y -tiazolilo sustituido con 1 R<sup>26</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en un -heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>27</sup> y un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1 R<sup>27</sup>.

5 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en un -heterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>27</sup> y un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1 R<sup>27</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>28</sup> y -CH<sub>2</sub>carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>28</sup>.

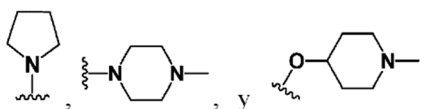
10

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es -fenilo sustituido con 1-2 R<sup>29</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>26</sup> se selecciona del grupo que consiste en haluro, -O(fluroalquilo C<sub>1-2</sub>), -(alquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -(fluroalquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, fluroalquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>35</sup>, y -O-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>36</sup>.

15

En algunas realizaciones, R<sup>26</sup> se selecciona del grupo que consiste en F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, metilo, -CF<sub>3</sub>,



20

En algunas realizaciones, R<sup>27</sup> se selecciona del grupo que consiste en haluro, -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1) y -(carbociclilo C<sub>3-4</sub>) opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>28</sup>.

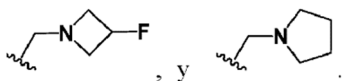
25

En algunas realizaciones, R<sup>27</sup> se selecciona del grupo que consiste en F, -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1), -(fluroalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido (por ejemplo, fluroalquilo C<sub>2-4</sub>, 3-4, 2-3, 1-3, 1-2, 1) y -ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R<sup>28</sup> se selecciona del grupo que consiste en haluro, -O-(alquilo C<sub>1-3</sub>) (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -(alquilo C<sub>1-3</sub>) (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1) y -CH<sub>2</sub>-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>37</sup>.

30

En algunas realizaciones, R<sup>28</sup> se selecciona del grupo que consiste en F, -OMe,

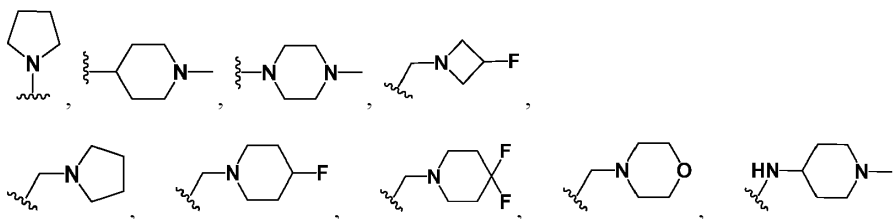


35

En algunas realizaciones, R<sup>29</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OH, -O(haloalquilo C<sub>1-3</sub>) (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -(alquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -(haloalquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>39</sup>, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>39</sup>, -NH-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>40</sup>, y -O-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>40</sup>.

40

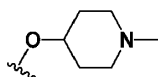
En algunas realizaciones, R<sup>29</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, metilo, -CF<sub>3</sub>,



45

y

50

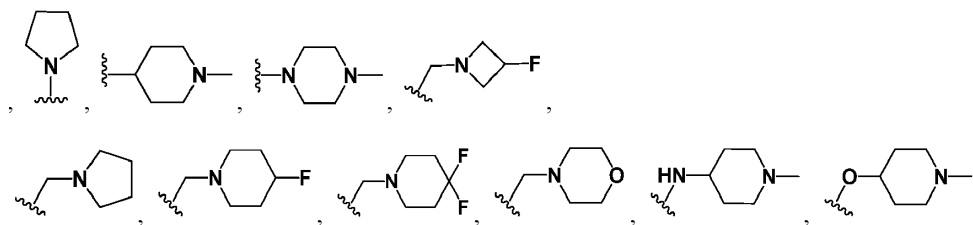


En algunas realizaciones, R<sup>29</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OH, -O(haloalquilo C<sub>1-3</sub>) (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -(alquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -(haloalquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C<sub>2-3</sub>, 1-2, 1), -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>39</sup>, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo

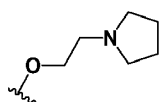
55

opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>39</sup>, -NH-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>40</sup>, y -O-(alquileo C-4)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>40</sup>.

5 En algunas realizaciones, R<sup>29</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, metilo, -CF<sub>3</sub>,

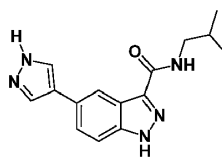
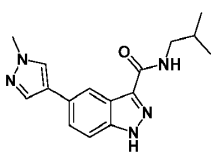
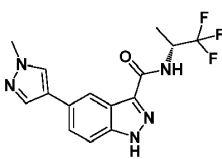
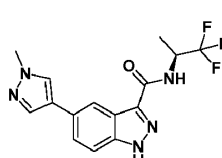
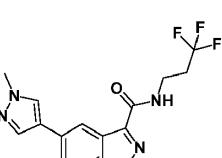
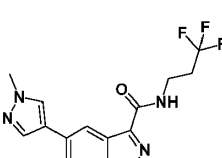
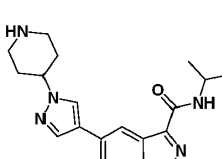
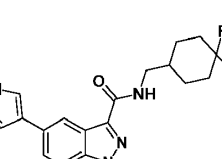
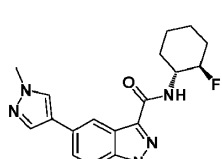
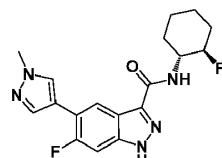
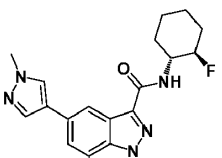
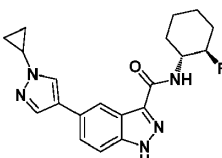
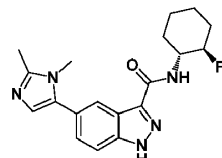
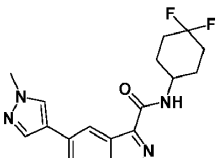
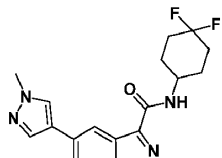
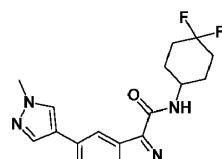
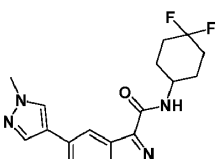
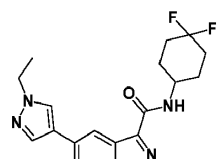
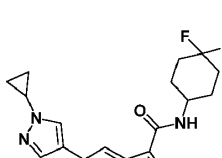
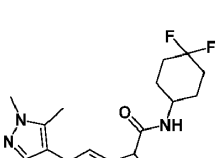
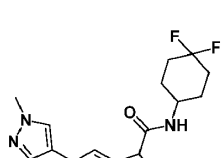
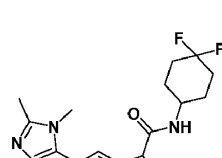
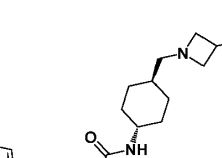
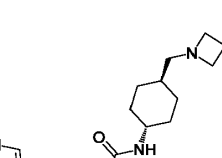


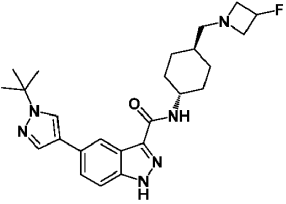
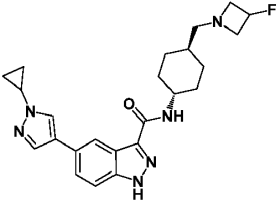
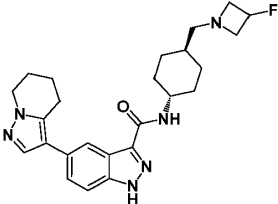
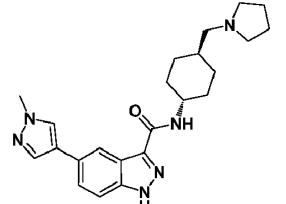
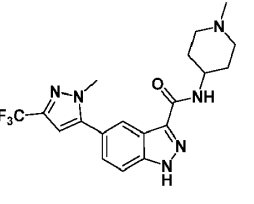
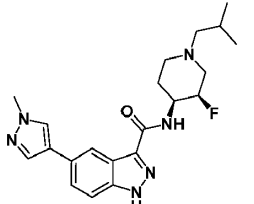
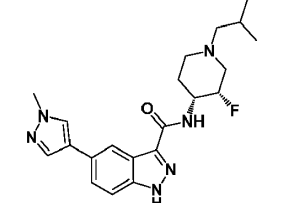
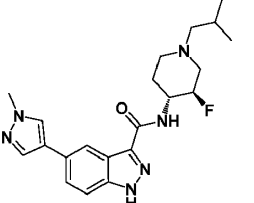
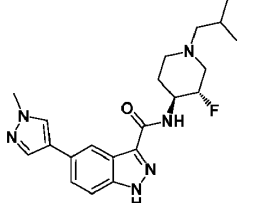
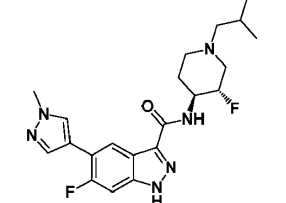
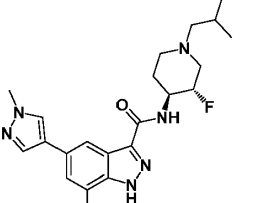
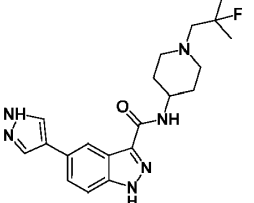
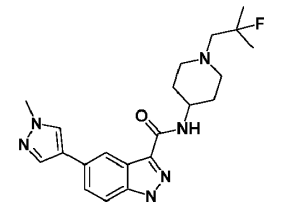
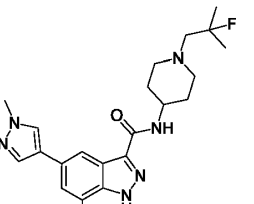
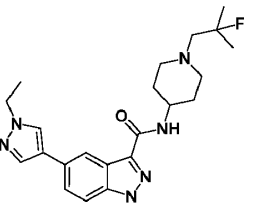
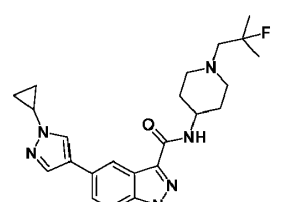
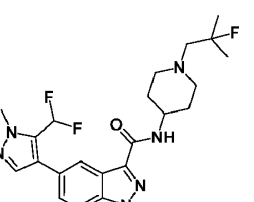
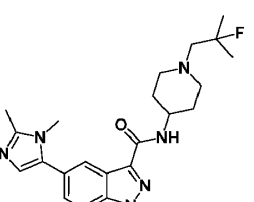
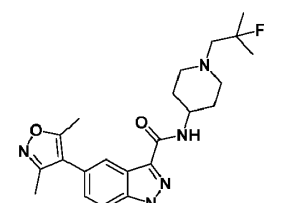
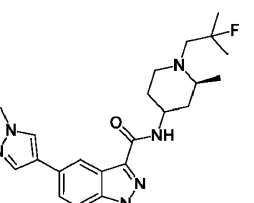
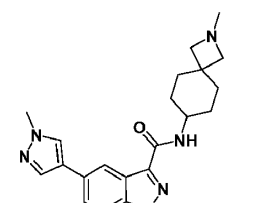
y

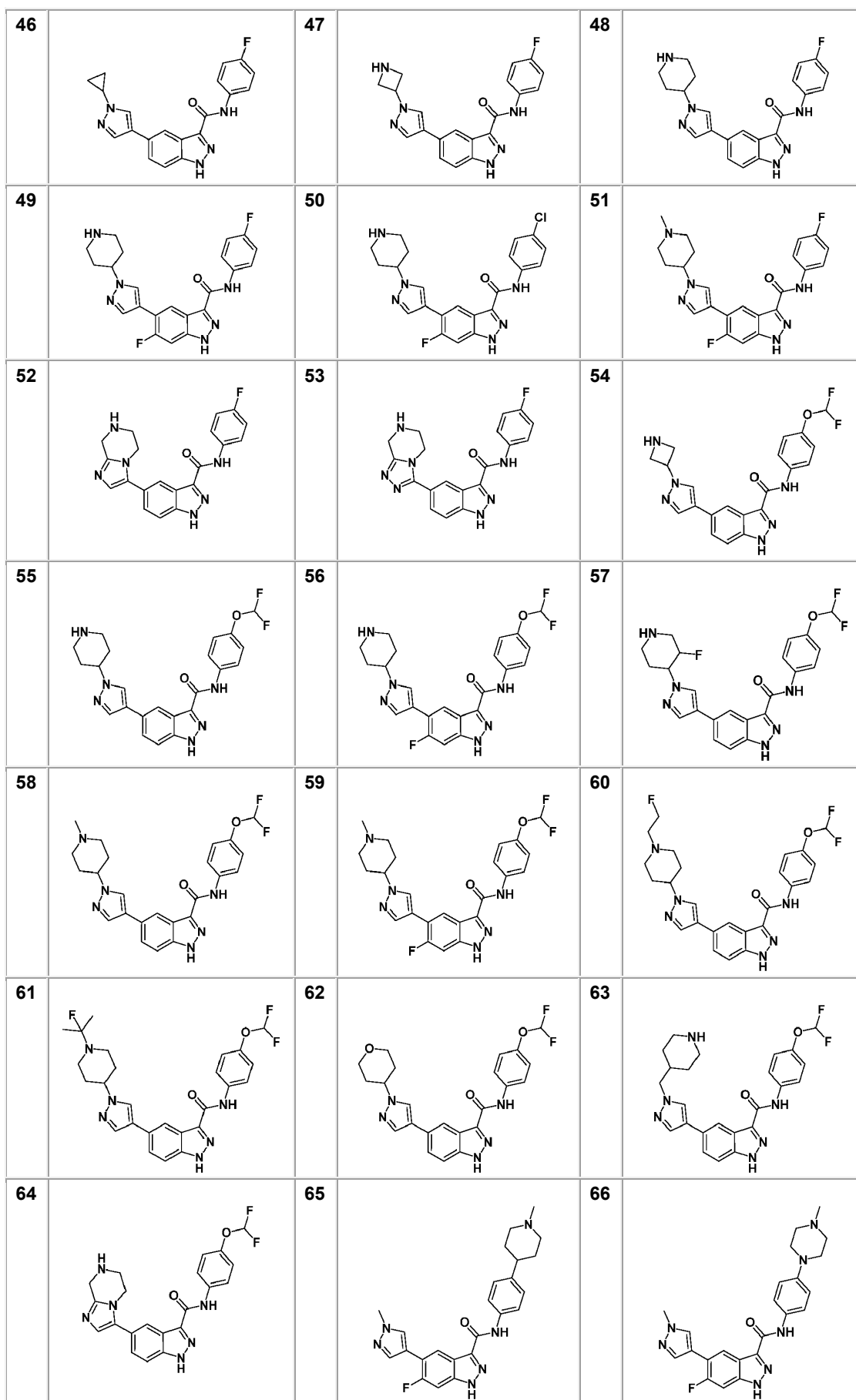


15 En la tabla 1 se muestran compuestos ilustrativos de fórmula (I).

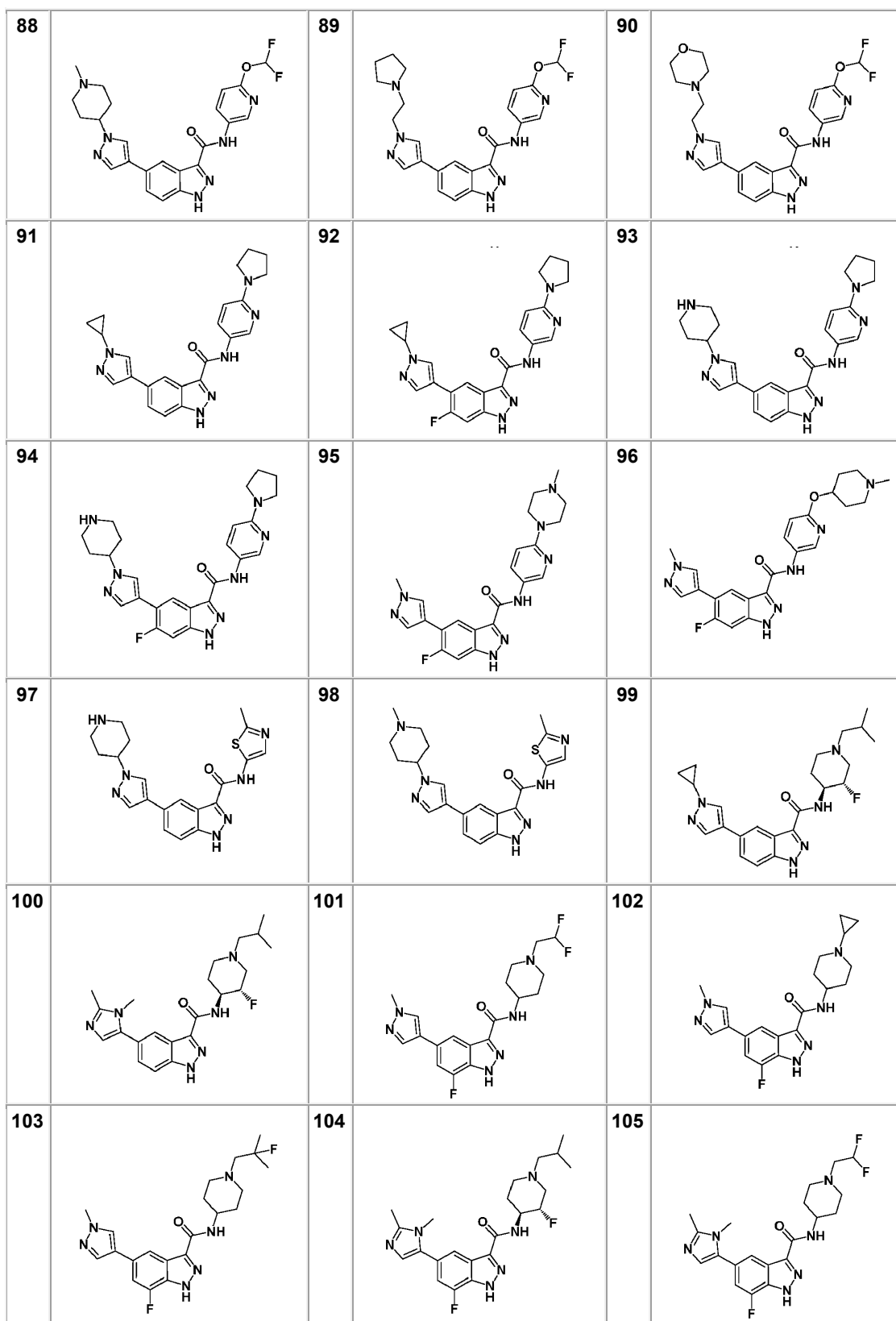
Tabla 1.

|    |   |    |   |    |   |
|----|---|----|---|----|---|
| 1  |    | 2  |    | 3  |    |
| 4  |    | 5  |    | 6  |    |
| 7  |    | 8  |    | 9  |    |
| 10 |   | 11 |   | 12 |   |
| 13 |  | 14 |  | 15 |  |
| 16 |  | 17 |  | 18 |  |
| 19 |  | 20 |  | 21 |  |
| 22 |  | 23 |  | 24 |  |

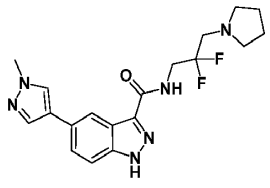
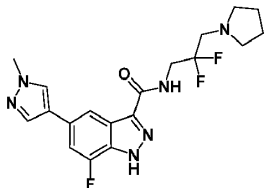
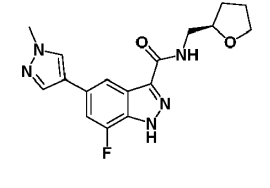
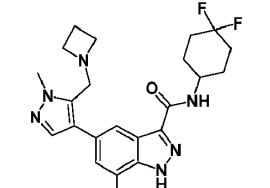
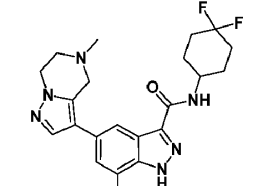
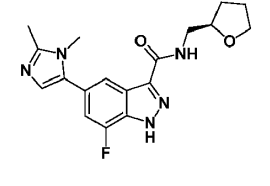
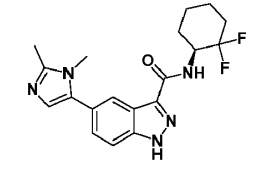
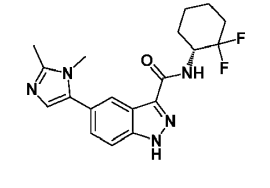
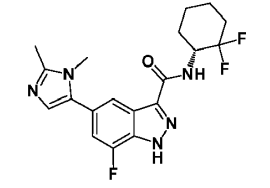
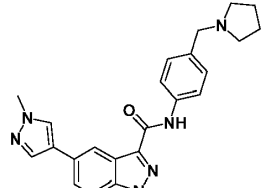
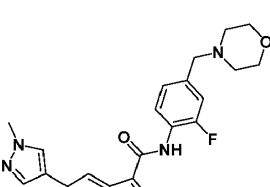
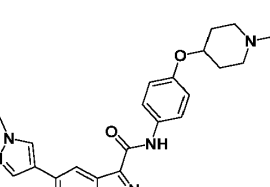
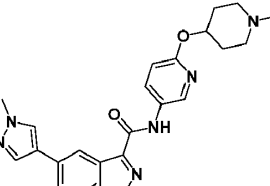
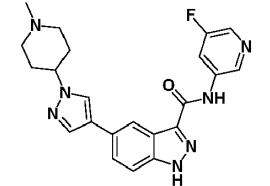
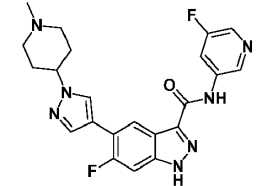
|    |   |    |   |    |   |
|----|---|----|---|----|---|
| 25 |    | 26 |    | 27 |    |
| 28 |    | 29 |    | 30 |    |
| 31 |   | 32 |   | 33 |   |
| 34 |  | 35 |  | 36 |  |
| 37 |  | 38 |  | 39 |  |
| 40 |  | 41 |  | 42 |  |
| 43 |  | 44 |  | 45 |  |



|    |  |    |  |    |  |
|----|--|----|--|----|--|
| 67 |  | 68 |  | 69 |  |
| 70 |  | 71 |  | 72 |  |
| 73 |  | 74 |  | 75 |  |
| 76 |  | 77 |  | 78 |  |
| 79 |  | 80 |  | 81 |  |
| 82 |  | 83 |  |    |  |
|    |  | 86 |  | 87 |  |





|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 106 |    | 107 |      |
| 109 |    | 110 |      |
| 112 |    | 113 |      |
| 115 |  | 116 |    |
| 118 |  | 119 |    |
| 121 |  | 122 |    |
| 124 |  | 125 |    |
|     |   | 126 |  |

|     |  |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| 127 |  | 128 |  | 129 |  |
| 130 |  | 131 |  | 132 |  |
| 133 |  | 134 |  | 135 |  |
| 136 |  | 137 |  | 138 |  |
| 139 |  | 140 |  | 141 |  |
| 142 |  | 143 |  | 144 |  |
| 145 |  |     |  | 147 |  |

|     |  |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| 148 |  | 149 |  | 150 |  |
| 151 |  | 152 |  | 153 |  |
| 154 |  | 155 |  | 156 |  |
| 157 |  | 158 |  | 159 |  |
| 160 |  | 161 |  | 162 |  |
| 163 |  | 164 |  |     |  |

### **Administración y composiciones farmacéuticas**

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

En algunas realizaciones, los usos descritos en el presente documento incluyen además administrar los compuestos de esta invención en combinación (administrados juntos o de manera secuencial) con otros agentes conocidos.

5 Ejemplos no limitativos de enfermedades que pueden tratarse con una combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente activo son cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, inflamación crónica, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar y osteoartritis. Por ejemplo, puede combinarse un compuesto de fórmula (I) con uno o más compuestos quimioterápicos.

10 En algunas realizaciones, puede tratarse cáncer colorrectal con una combinación de un compuesto de fórmula (I) y uno o más de los siguientes fármacos: 5-fluorouracilo (5-FU), que puede administrarse con el fármaco de tipo vitamina leucovorina (también denominada ácido folínico); capecitabina (XELODA®), irinotecán (CAMPOSTAR®), oxaliplatino (ELOXATIN®). Ejemplos de combinaciones de estos fármacos que pueden combinarse adicionalmente con un compuesto de fórmula (I) son FOLFOX (5-FU, leucovorina y oxaliplatino), FOLFIRI (5-FU, leucovorina e irinotecán), FOLFOXIRI (leucovorina, 5-FU, oxaliplatino e irinotecán) y CapeOx (capecitabina y oxaliplatino). Para cáncer rectal, puede administrarse quimioterapia con 5-FU o capecitabina en combinación con radiación antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante).

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

25 En algunas realizaciones, puede usarse un compuesto de fórmula (I) para tratar cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes: **(a)** terapia hormonal tal como inhibidores de aromatasa, análogos e inhibidores de LHRH [hormona liberadora de la hormona luteinizante] y otras; **(b)** procedimientos de ablación o embolización tales como ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación por etanol (alcohol), termoterapia por microondas y criocirugía (crioterapia); **(c)** quimioterapia usando agentes alquilantes tales como cisplatino y carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo e ifosfamida; **(d)** quimioterapia usando antimetabolitos tales como azatioprina y mercaptopurina; **(e)** quimioterapia usando alcaloides vegetales y terpenoides tales como alcaloides de la vinca (es decir, vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina) y taxanos; **(f)** quimioterapia usando podofilotoxina, etopósido, tenipósido y docetaxel; **(g)** quimioterapia usando inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido; **(h)** quimioterapia usando antibióticos citotóxicos tales como actinomicina, antraciclina, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina y mitomicina; **(i)** quimioterapia usando inhibidores de tirosina-cinasa tales como mesilato de imatinib (GLEEVEC®, también conocido como STI-571), gefitinib (Iressa, también conocido como ZD1839), erlotinib (comercializado como TARCEVA®), bortezomib (VELCADE®), tamoxifeno, tofacitinib, crizotinib, inhibidores de Bcl-2 (por ejemplo, obatocla en ensayos clínicos, ABT-263 y Gossipol), inhibidores de PARP (por ejemplo iniparib, olaparib en ensayos clínicos), inhibidores de PI3K (por ejemplo, perifosina en un ensayo de fase III), inhibidores de receptor 2 de VEGF (por ejemplo, apatinib), AN-152, (AEZS-108), inhibidores de Braf (por ejemplo, vemurafenib, dabrafenib y LGX818), inhibidores de MEK (por ejemplo, trametinib y MEK162), inhibidores de CDK (por ejemplo, PD-0332991), salinomicina y sorafenib; **(j)** quimioterapia usando anticuerpos monoclonales tales como rituximab (comercializado como MABTHERA® o RITUXAN®), trastuzumab (Herceptin también conocido como ErbB2), cetuximab (comercializado como ERBITUX®) y bevacizumab (comercializado como AVASTIN®); y **(k)** radioterapia.

50 En algunas realizaciones, puede tratarse retinopatía diabética con una combinación de un compuesto de fórmula (I) y uno o más de los siguientes suplementos naturales: arándano, rusco, ginkgo, extracto de semilla de uva y picnogenol (corteza de pino).

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

60 En algunas realizaciones, puede usarse un compuesto de fórmula (I) para tratar fibrosis pulmonar idiopática/fibrosis pulmonar en combinación con cualquiera de los siguientes: oxigenoterapia, rehabilitación pulmonar y cirugía.

65 En algunas realizaciones, puede usarse un compuesto de fórmula (I) para tratar osteoartritis en combinación con cualquiera de los siguientes: **(a)** fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, naproxeno, aspirina y acetaminofén; **(b)** terapia física; **(c)** inyecciones de medicamentos de corticosteroides; **(d)** inyecciones de derivados de ácido hialurónico (por ejemplo, Hyalgan, Synvisc); **(e)** narcóticos, tales como codeína; **(f)** en combinación con férulas y/o plantillas o cualquier dispositivo que pueda inmovilizar o soportar la articulación para ayudar a retirar

presión de la misma (por ejemplo, tablillas, férulas, planillas u otros dispositivos médicos); **(g)** realineamiento de huesos (osteotomía); **(h)** reemplazo de articulaciones (artroplastia); y **(i)** en combinación con una clase de dolor crónico.

5 En algunas realizaciones, puede tratarse degeneración macular con una combinación de un compuesto de fórmula **(I)** y uno o más de los siguientes fármacos: bevacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®), pegaptanib (Macugen), aflibercept (Eylea®), verteporfina (Visudyne®) en combinación con terapia fotodinámica (PDT) o con cualquiera de los siguientes: **(a)** en combinación con láser para destruir vasos sanguíneos anómalos (fotocoagulación); y **(b)** en combinación con captación aumentada de vitamina de vitaminas antioxidantes y cinc.

10 En algunas realizaciones, puede tratarse retinitis pigmentosa con una combinación de un compuesto de fórmula **(I)** y uno o más de los siguientes fármacos: UF-021 (Ocuseva™), palmitato de vitamina A y pikachurina o con cualquiera de los siguientes: **(a)** con el implante retiniano Argus® II; y **(b)** con terapia de células madre y/o génica.

15 La administración de los compuestos dados a conocer en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede realizarse mediante cualquiera de los modos de administración aceptados, incluyendo, pero sin limitarse a, por vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, oncológica, neurootológica, intraocular, subconjuntival, mediante inyección en la cámara anterior del ojo, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intraquística, intrapleural, mediante irrigación de herida, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, mediante inhalación, mediante  
20 instilación endotraqueal o endobronquial, mediante instilación directa en cavidades pulmonares, intrarraquídea, intrasinoval, intratorácica, mediante irrigación de drenaje torácico, epidural, intratimpánica, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraósea, mediante irrigación de hueso infectado o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. En algunas realizaciones, el método de administración incluye administración oral o parenteral.

25 Los compuestos proporcionados en el presente documento destinados a su uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluir composiciones sólidas, semisólidas, líquidas, disoluciones, composiciones coloidales, liposomas, emulsiones, suspensiones, complejos, coacervados y aerosoles. Formas de dosificación, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, implantes, productos de liberación controlada o similares. Pueden obtenerse, por ejemplo, como fármacos sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, molienda, trituración, procesamiento de fluido supercrítico, coacervación, coacervación de complejos, encapsulación, emulsificación, complejación, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia con este fin. Los compuestos también pueden administrarse en formas de dosificación de liberación  
30 sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, pastillas (comprimidos y/o cápsulas), parches transdérmicos (incluyendo de electrotransporte), implantes y similares, para administración prolongada y/o programada, pulsada a una tasa predeterminada.

40 Los compuestos pueden administrarse o bien solos o bien, más normalmente, en combinación con un portador, excipiente o similar farmacéutico convencional. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier compuesto distinto del/de los compuesto(s) de la divulgación. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como polietilenglicol 1000-succinato de d- $\alpha$ -tocoferol, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tween, poloxámeros u otras matrices de administración poliméricas  
45 similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tal como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno y grasa lanar. También pueden usarse ciclodextrinas tales como  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para  
50 potenciar la administración de compuestos descritos en el presente documento. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto tal como se describe en el presente documento en el intervalo del 0,005% al 100%, estando el resto constituido a partir de portador no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener el 0,001%-100% de un compuesto proporcionado en el presente documento, en una realización el 0,1-95%, en otra realización el 75-85%, en una realización adicional el 20-80%. Los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación se conocen por, o resultarán evidentes para, los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición (Pharmaceutical Press, Londres, R.U. 2012).

60 En una realización, las composiciones adoptarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una pastilla o comprimido y, por tanto, la composición puede contener, junto con un compuesto proporcionado en el presente documento, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, hierba fuerte, disolución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que uno o más compuestos  
65

proporcionados en el presente documento o agentes activos adicionales están físicamente separados; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas de dosificación orales con recubrimiento entérico o de liberación retardada.

- 5 Pueden prepararse composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto proporcionado en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una disolución, coloide, liposoma, emulsión, complejos, coacervado o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica también puede
- 10 contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, codisolventes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes del pH y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y similares).
- 15 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 0,25 mg/Kg a aproximadamente 50 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 0,25 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg en seres humanos.
- 20 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 0,50 mg/Kg a aproximadamente 19 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 0,75 mg/Kg a aproximadamente 18 mg/Kg en seres humanos.
- 25 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 1,0 mg/Kg a aproximadamente 17 mg/Kg en seres humanos.
- 30 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 1,25 mg/Kg a aproximadamente 16 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 1,50 mg/Kg a aproximadamente 15 mg/Kg en seres humanos.
- 35 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 1,75 mg/Kg a aproximadamente 14 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 2,0 mg/Kg a aproximadamente 13 mg/Kg en seres humanos.
- 40 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 3,0 mg/Kg a aproximadamente 12 mg/Kg en seres humanos.
- 45 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 4,0 mg/Kg a aproximadamente 11 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de fórmula (I) es de aproximadamente 5,0 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg en seres humanos.
- 50 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para una única administración.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración de dos veces al día.
- 55 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración de tres veces al día.
- 60 Pueden prepararse productos inyectables en formas convencionales, ya sea como disoluciones líquidas, coloides, liposomas, complejos, coacervados o suspensiones, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para su reconstitución en líquido antes de la inyección. El porcentaje de un compuesto proporcionado en el presente documento contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del paciente. Sin embargo, pueden emplearse porcentajes de principio
- 65 activo del 0,01% al 10% en disolución, y pueden ser superiores si la composición es un sólido o una suspensión, que puede diluirse posteriormente hasta los porcentajes anteriores.

- En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,1-10% del agente activo en disolución.
- 5 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,1-5% del agente activo en disolución.
- En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,1-4% del agente activo en disolución.
- En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,15-3% del agente activo en disolución.
- 10 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente el 0,2-2% del agente activo en disolución.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa a lo largo de un periodo de aproximadamente 1-96 horas.
- 15 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa a lo largo de un periodo de aproximadamente 1-72 horas.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa a lo largo de un periodo de aproximadamente 1-48 horas.
- 20 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa a lo largo de un periodo de aproximadamente 1-24 horas.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa a lo largo de un periodo de aproximadamente 1-12 horas.
- 25 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa a lo largo de un periodo de aproximadamente 1-6 horas.
- 30 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa a seres humanos a dosis de aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>.
- En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa a seres humanos a dosis de aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>.
- 35 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa a seres humanos a dosis de aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.
- En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa a seres humanos a dosis de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>.
- 40 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa a seres humanos a dosis de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>.
- 45 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa a seres humanos a dosis de aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 175 mg/m<sup>2</sup>.
- En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa a seres humanos a dosis de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>.
- 50 Debe observarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar dependiendo del compuesto específico y la intensidad del estado que va a aliviarse. Debe entenderse además que, para cualquier paciente particular, deben ajustarse los regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son únicamente a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o la puesta práctica de las composiciones reivindicadas.
- 55 En una realización, las composiciones pueden administrarse a las vías respiratorias (incluyendo nasales y pulmonares), por ejemplo, mediante un nebulizador, inhaladores de dosis medida, atomizador, dispositivo de producción de niebla, aerosol, inhalador de polvo seco, insuflador, instilación de líquido u otro dispositivo o técnica adecuado.
- 60 En algunas realizaciones, se proporcionan aerosoles destinados a la administración a la mucosa nasal para la inhalación a través de la nariz. Para una administración óptima a las cavidades nasales, tamaños de partícula inhalados de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrómetros resultan útiles, prefiriéndose tamaños de partícula de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 micrómetros. Para la administración nasal, puede desearse un tamaño de partícula inhalado más grande para maximizar el impacto sobre la mucosa nasal y para minimizar o prevenir la deposición
- 65

- 5 pulmonar de la formulación administrada. En algunas realizaciones, se proporcionan aerosoles destinados a la administración al pulmón para la inhalación a través de la nariz o la boca. Para la administración al pulmón, tamaños de partícula aerodinámicos inhalados de aproximadamente menos de 10 µm resultan útiles (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros). Las partículas inhaladas pueden definirse como gotitas líquidas que contienen fármaco disuelto, gotitas líquidas que contienen partículas de fármaco suspendidas (en casos en los que el fármaco es insoluble en el medio de suspensión), partículas secas de principio activo puro, principio activo incorporado con excipientes, liposomas, emulsiones, sistemas coloidales, coacervados, agregados de nanopartículas de fármaco o partículas secas de un diluyente que contienen nanopartículas de fármaco incorporadas.
- 10 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) dados a conocer en el presente documento destinados para administración respiratoria (o bien sistémica o bien local) pueden administrarse como formulaciones acuosas, como disoluciones o suspensiones no acuosas, como suspensiones o disoluciones en propelentes hidrocarbonados halogenados con o sin alcohol, como sistema coloidal, como emulsiones, coacervados o como polvos secos. Las formulaciones acuosas pueden aerosolizarse mediante nebulizadores líquidos empleando atomización o bien hidráulica o bien por ultrasonidos o mediante sistemas de microbomba modificados (tales como los inhaladores Soft mist, Aerodose® o los sistemas AERx®). Los sistemas basados en propelentes pueden usar inhaladores de dosis medida a presión (pMDI) adecuados. Los polvos secos pueden usar dispositivos de inhalación de polvo seco (DPI), que pueden dispersar eficazmente el principio activo. Pueden obtenerse un tamaño de partícula y distribución deseados eligiendo un dispositivo apropiado.
- 20 En algunas realizaciones, las composiciones de fórmula (I) dadas a conocer en el presente documento pueden administrarse en el oído mediante diversos métodos. Por ejemplo, puede usarse un catéter de ventana redonda (por ejemplo, patentes estadounidenses n.ºs 6.440.102 y 6.648.873).
- 25 Alternativamente, pueden incorporarse formulaciones en una mecha para su uso entre el oído externo y medio (por ejemplo, patente estadounidense n.º 6.120.484) o absorberse en esponja de colágeno u otro soporte sólido (por ejemplo, patente estadounidense n.º 4.164.559).
- 30 Si se desea, pueden incorporarse formulaciones de la divulgación en una formulación de gel (por ejemplo, patentes estadounidenses n.ºs 4.474.752 y 6.911.211).
- 35 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) dados a conocer en el presente documento destinados a su administración al oído pueden administrarse mediante una bomba implantada y sistema de administración a través de una aguja directamente en el oído medio o interno (caracol) o a través de un canal de electrodo de estilete de implante coclear o canal de administración de fármaco preparado alternativo tal como, pero sin limitarse a, una aguja a través del hueso temporal al interior del caracol.
- 40 Otras opciones incluyen la administración mediante una bomba a través de una película delgada recubierta sobre un electrodo de múltiples canales o electrodo con un canal de administración de fármaco especialmente incorporado (trayectos) grabado en la película delgada con este fin. En otras realizaciones, el compuesto sólido ácido o básico de fórmula (I) puede administrarse a partir del depósito de un sistema de bombeo implantado externo o interno.
- 45 Las formulaciones de la divulgación también pueden administrarse al oído mediante inyección intratimpánica en el oído medio, oído interno o caracol (por ejemplo, patente estadounidense n.º 6.377.849 y documento con n.º de serie 11/337.815).
- 50 La inyección intratimpánica de agentes terapéuticos es la técnica de inyección de un agente terapéutico detrás de la membrana timpánica al interior del oído medio y/o interno. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento se administran directamente en la membrana de la ventana redonda mediante inyección transtimpánica. En otra realización, las formulaciones de agente de modulación del canal de iones aceptables para el conducto auditivo descritas en el presente documento se administran en la membrana de la ventana redonda mediante un enfoque no transtimpánico al oído interno. En realizaciones adicionales, la formulación descrita en el presente documento se administra en la membrana de la ventana redonda mediante un enfoque quirúrgico a la membrana de la ventana redonda que comprende la modificación de la cresta de la ventana coclear.
- 55 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se formulan en composiciones rectales tal como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (tal como pomadas de PEG) y similares.
- 60 Los supositorios para administración rectal del fármaco (ya sea como disolución, coloide, suspensión o complejo) pueden prepararse mezclando un compuesto proporcionado en el presente documento con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá o erosionará/disolverá en el recto y liberará el compuesto. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol. En formas de supositorio de las composiciones, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión
- 65



tal como, pero sin limitarse a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

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

Otros modos de administración incluyen usar estructuras biodegradables o no biodegradables.

Debe observarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la intensidad del estado que va a aliviarse. Debe entenderse además que, para cualquier paciente particular, deben ajustarse los regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son únicamente a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o la puesta práctica de las composiciones reivindicadas.

Pueden proporcionarse composiciones sólidas en diversos tipos diferentes de formas de dosificación, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del compuesto proporcionado en el presente documento, la tasa de disolución deseada, consideraciones de coste y otros criterios. En una de las realizaciones, la composición sólida es una unidad individual. Esto implica que una dosis unitaria del compuesto está comprendida en un único artículo o forma sólida físicamente conformada. Dicho de otro modo, la composición sólida es coherente, lo cual contrasta con una forma de dosificación de múltiples unidades, en la que las unidades no son coherentes.

Los ejemplos de unidades individuales que pueden usarse como formas de dosificación para la composición sólida incluyen comprimidos, tales como comprimidos fabricados por compresión, unidades de tipo película, unidades de tipo lámina, obleas, unidades de matriz liofilizada y similares. En una realización, la composición sólida es una forma liofilizada altamente porosa. Tales liofilizados, también denominados algunas veces obleas o comprimidos liofilizados, son particularmente útiles por su rápida disgregación, lo cual también permite la rápida disolución del compuesto.

Por otro lado, para algunas aplicaciones la composición sólida también puede formarse como una forma de dosificación de múltiples unidades tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de múltiples unidades son polvos, gránulos, micropartículas, aglomerados, minicomprimidos, perlas, polvos liofilizados y similares. En una realización, la composición sólida es un polvo liofilizado. Un sistema liofilizado dispersado de este tipo comprende una multitud de partículas en polvo y, debido al procedimiento de liofilización usado en la formación del polvo, cada partícula tiene una microestructura porosa irregular a través de la cual el polvo puede absorber agua muy rápidamente, dando como resultado una rápida disolución. También se contemplan composiciones efervescentes para ayudar a una rápida dispersión y absorción del compuesto.

Otro tipo de sistema de múltiples partículas que también puede lograr una rápida disolución de fármaco es el de polvos, gránulos o aglomerados a partir de excipientes solubles en agua que están recubiertos con un compuesto proporcionado en el presente documento de modo que el compuesto está ubicado en la superficie exterior de las partículas individuales. En este tipo de sistema, el excipiente de bajo peso molecular soluble en agua puede ser útil para preparar los núcleos de tales partículas recubiertas, que posteriormente pueden recubrirse con una composición de recubrimiento que comprende el compuesto y, por ejemplo, uno o más excipientes adicionales, tales como un aglutinante, un agente de formación de poros, un sacárido, un alcohol de azúcar, un polímero de formación de película, un plastificante u otros excipientes usados en composiciones de recubrimiento farmacéuticas.

En el presente documento también se proporcionan kits. Normalmente, un kit incluye uno o más compuestos o composiciones tal como se describen en el presente documento. En determinadas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de administración, por ejemplo, para suministrar o administrar un compuesto tal como se proporciona en el presente documento, e instrucciones de uso del kit (por ejemplo, instrucciones para tratar a un paciente). En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición tal como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que el contenido debe administrarse a un paciente con cáncer. En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición tal como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que el contenido debe administrarse a un paciente con uno o más de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer de ovarios, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, septicemia, espondilitis anquilosante, psoriasis, esclerodermia, infecciones micóticas y virales, enfermedades de los huesos y los cartílagos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, fracturas de huesos/osteoporóticas (de muñeca, columna vertebral, hombro y cadera), defectos de cartílagos articulares (condrales), discopatía degenerativa (o degeneración de discos intervertebrales), polyposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-seudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, virilización y regresión de los conductos de Müller, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzl, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie partidos, duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett. En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición tal como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que el contenido debe administrarse a un paciente con una o más

enfermedades o estados independientemente seleccionados del grupo que consiste en una tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud y enfermedad de Darier; y/o para fomentar la cicatrización de heridas.

5 La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y del estado que va a tratarse; la selección de la dosis apropiada se encuentra dentro del conocimiento del experto en la técnica.

### Usos

10 Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse como inhibidores y/o moduladores de uno o más componentes de la ruta de Wnt, que pueden incluir una o más proteínas de Wnt, y por tanto pueden usarse para tratar una variedad de trastornos y enfermedades en los que está implicada una señalización de Wnt aberrante.

15 Los ejemplos no limitativos incluyen una o más enfermedades o estados independientemente seleccionados del grupo que consiste en una tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud y enfermedad de Darier. En determinadas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden ser para su uso para fomentar la cicatrización de heridas.

20 En algunas realizaciones, los usos incluyen administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de fórmula (I), en combinación (de manera simultánea o secuencial) con al menos otro agente.

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

30 En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o estados es una tendinopatía. En determinadas realizaciones, la tendinopatía es tendinosis. En determinadas realizaciones, la tendinopatía es tendinitis. En determinadas realizaciones, la tendinopatía es tenosinovitis.

35 Un tendón es una banda de tejido conjuntivo fibroso que habitualmente conecta músculo a hueso. Los tendones sanos incluyen matrices paralelas de fibras de colágeno de tipo I estrechamente empaquetadas juntas, pero también incluyen una pequeña cantidad de elastina y de proteoglicanos. Los tendones pueden tardar mucho en curar si se lesionan y algunas veces no recuperan su fuerza original. Los desgarros parciales se curan mediante la rápida producción de colágeno de tipo III desorganizado, que es más débil que el tendón normal. La recurrencia de lesiones en la región dañada del tendón es habitual.

40 Los tendones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la invención incluyen cualquier tendón del cuerpo humano o de mamífero. Los ejemplos no limitativos de tendones incluyen el tendón rotuliano, el tendón tibial anterior, el tendón de Aquiles, el tendón isquiotibial, el tendón semitendinoso, el tendón del músculo recto interno, el tendón abductor, el tendón aductor, el tendón supraespinoso, el tendón infraespinoso, el tendón subescapular, el tendón redondo menor, el tendón flexor, el tendón recto femoral, el tendón tibial posterior y el tendón cuádriceps femoral.

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

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

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

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

corto del pulgar, el flexor largo del pulgar, el abductor corto del pulgar, el abductor largo del pulgar, el flexor profundo de los dedos, el flexor superficial de los dedos, el extensor corto del pulgar y el extensor largo del pulgar.

5 Los ejemplos no limitativos de tendinopatías incluyen: tendinopatía de la clavícula o rotuliana, tendinitis rotuliana; síndrome de sobrecarga tibial medial; tendinopatía de Aquiles, epicondilitis lateral o "codo de tenista"; epicondilitis medial o "codo de golfista"; fascitis plantar; y tendinopatía del manguito de los rotadores.

10 En algunas realizaciones, la tendinopatía es tendinopatía del manguito de los rotadores; por ejemplo, tendinopatía supraespinosa, tendinopatía infraespinosa, tendinopatía subescapular y tendinopatía del redondo menor.

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

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

20 En algunas realizaciones, la tendinopatía es tendinosis. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis de extensor largo del dedo gordo, tendinosis de flexor largo del dedo gordo, tendinosis de extensor largo de los dedos, tendinosis de extensor corto de los dedos, tendinosis de peroneo largo, tendinosis de peroneo corto, tendinosis de flexor corto del dedo gordo, tendinosis de flexor largo de los dedos, tendinosis tibial posterior, tendinosis de tendón de Aquiles y tendinosis de fascia plantar. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis rotuliana, la tendinosis tibial anterior, la tendinosis isquiotibial, tendinosis semitendinosa, tendinosis del músculo recto interno, tendinosis del abductor y tendinosis del aductor. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis del flexor, tendinosis del recto femoral, tendinosis tibial posterior y tendinosis del cuádriceps femoral. En algunas realizaciones, la tendinosis se selecciona del grupo que consiste en tendinosis supraespinosa, tendinosis infraespinosa, tendinosis subescapular y tendinosis del redondo menor.

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

50 En algunas realizaciones, la tendinopatía es tendinitis. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis del extensor largo del dedo gordo, tendinitis del flexor largo del dedo gordo, tendinitis del extensor largo de los dedos, tendinitis del extensor corto de los dedos, tendinitis del peroneo largo, tendinitis del peroneo corto, tendinitis del flexor corto del dedo gordo, tendinitis del flexor largo de los dedos, tendinitis tibial posterior, tendinitis de tendón de Aquiles y tendinitis de fascia plantar. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis rotuliana, la tendinitis tibial anterior, la tendinitis isquiotibial, tendinitis semitendinosa, tendinitis del músculo recto interno, tendinitis del abductor y tendinitis del aductor. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis del flexor, tendinitis del recto femoral, tendinitis tibial posterior y tendinitis del cuádriceps femoral. En algunas realizaciones, la tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis supraespinosa, tendinitis infraespinosa, tendinitis subescapular y tendinitis del redondo menor.

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

- del flexor radial del carpo, tendinitis del palmar largo, tendinitis del flexor cubital del carpo, tendinitis del superficial de los dedos, tendinitis del flexor corto del pulgar, tendinitis del flexor largo del pulgar, tendinitis del abductor corto del pulgar, tendinitis del abductor largo del pulgar, tendinitis del flexor profundo de los dedos, tendinitis del flexor superficial de los dedos, tendinitis del extensor corto del pulgar y tendinitis del extensor largo del pulgar. En algunas realizaciones, la
- 5 tendinitis se selecciona del grupo que consiste en tendinitis del flexor corto del pulgar, tendinitis del flexor largo del pulgar, tendinitis del abductor corto del pulgar, tendinitis del abductor largo del pulgar, tendinitis del flexor profundo de los dedos, tendinitis del flexor superficial de los dedos, tendinitis del extensor corto del pulgar, tendinitis calcificante y tendinitis del extensor largo del pulgar.
- 10 En algunas realizaciones, la tendinitis está provocada por lesiones por uso excesivo crónico de tendón que no logró curarse.
- En algunas realizaciones, la lesión o el daño está localizado muy cerca de la unión músculo-tendón (unión miotendinosa).
- 15 En algunas realizaciones, la tendinitis conduce a cicatrización y fibrosis.
- Los compuestos y composiciones para su uso en la invención pueden dar como resultado la mejora de uno o más de lo siguiente: reducción del dolor de la articulación o extremidad afectada, reducción de la rigidez de la articulación o extremidad afectada, aumento de la movilidad de la articulación o extremidad afectada, aumento de la fuerza de la
- 20 articulación o extremidad afectada, reducción de la tasa de progresión de la tendinopatía, reducción de la inflamación, aumento de la fuerza del tendón o mejora de la tasa de recuperación de fuerza del tendón. Diversos métodos para medir la eficacia del tratamiento incluyen, pero no se limitan a: puntuación de discapacidad de brazo, hombro y mano (DASH), puntuación analógica visual (VAS) y pruebas de fuerza de agarre.
- 25 En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado un aumento de la fuerza del tendón. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una tasa más rápida de recuperación de la fuerza del tendón. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado un aumento de la fuerza del tendón de aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90% dentro del plazo de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,
- 30 19, 20 o 21 días tras la administración de un compuesto de la invención, en comparación con el nivel inicial.
- Los usos de la invención pueden incluir tratamientos preventivos.
- 35 En algunas realizaciones, la administración se realiza mediante inyección directa en el sitio afectado. En algunas realizaciones, la inyección directa se logra usando la "técnica de inyección en abanico" con o sin guiado por ecografía. La "técnica de inyección en abanico" es un método de inyección mediante el cual, tras insertarse la aguja en la zona sensible, se realizan múltiples inyecciones pequeñas extrayendo, redirigiendo y reinsertando la aguja sin salir de la piel.
- 40 En algunas realizaciones, los usos pueden incluir además administrar uno o más de otros regímenes terapéuticos y/o agentes eficaces para tratar una tendinopatía, por ejemplo, cuidado paliativo, con tratamiento centrado en medidas antiinflamatorias, incluyendo tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inyecciones de esteroides, inyecciones de cortisona, inyecciones de plasma rico en plaquetas (PRP), terapia física, terapia con ondas de choque, terapia con láser a bajo nivel (fototerapia), terapia celular y escleroterapia.
- 45 En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o estados es psoriasis. Los ejemplos no limitativos incluyen: psoriasis vulgar (incluyendo psoriasis numular y psoriasis en placas); psoriasis pustular generalizada (incluyendo impétigo herpetiforme y enfermedad de von Zumbusch); acrodermatitis continua; psoriasis eritrodérmica; pustulosis palmar y plantar; psoriasis en gotas; artropatía psoriásica; otras psoriasis (incluyendo psoriasis invertida).
- 50 En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o estados es dermatitis. Los ejemplos no limitativos incluyen: dermatitis atópica, dermatitis de contacto (por ejemplo, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante), dermatitis de estasis, dermatitis que condujo a dermatitis esteroidea, dermatitis resistente a esteroides, dermatitis frente a la que no puede aplicarse tacrolimus, dermatitis crónica, eritrodermia (por ejemplo, eritrodermia posteczematososa y eritrodermia como consecuencia de dermatosis, eritrodermia tóxica, eritrodermia de descamación infantil y eritrodermia
- 55 paraneoplásica), eccema, eccema numular, eccema dishidrótico, eccema asteatótico, dermatitis seborreica, dermatitis por autosensibilización, dermatitis de estasis, urticaria, exantema medicamentoso, vasculitis dérmica, prurigo, prurito cutáneo, eritema (por ejemplo nudoso o multiforme), rosácea, dermatitis de tipo rosácea, liquen plano, dermatitis fotoinducida o queratosis folicular. En determinadas realizaciones, la dermatitis es dermatitis de contacto, por ejemplo, dermatitis de contacto alérgica, por ejemplo, resultante del contacto directo de la piel con una sustancia tal como hiedra venenosa, roble
- 60 venenoso o zumaque venenoso.
- En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o estados es esclerodermia. Los ejemplos no limitativos incluyen: esclerodermia localizada (incluyendo esclerodermia lineal y morfea) y esclerodermia sistémica (esclerosis sistémica) (incluyendo esclerodermia difusa y esclerodermia limitada (también conocida como CREST que incluye calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasia)).
- 65

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o estados es morfea.

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o estados es ictiosis.

5 En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o estados es enfermedad de Darier.

En algunas realizaciones, los usos pueden incluir además administrar uno o más de otros regímenes terapéuticos y/o agentes eficaces para tratar un trastorno de la piel descrito en el presente documento, por ejemplo, corticosteroides, moduladores inmunitarios, vitamina D3 y sus análogos, ácidos retinoicos y sus derivados farmacéuticamente activos, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos específicos de fármacos incluyen dipropionato de betametasona, propionato de clobetaso, propionato de halobetasol, diacetato de diflorasona, amcinonida, desoximetasona, fluocinonida, halcinonida, furoato de mometasona, valerato de betametasona, fluocinonida, propionato de fluticasona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolida, desonida, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, dipropionato de alclometasona, pivolato de flumetasona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, prednisona, Benadryl, tacrolimus, picrolimus, tazaroteno, isotretinoína, ciclosporina, antralina, vitamina D3, colecalciferol, calcitriol, calcipotriol, tacalcitol, calcipotrieno, gosipol, 4-hidroxiestradiol, 2-hidroxiestradiol, 2-hidroxiestrona, 2-bencimidazoliltoacetamida-N-etil-2-bencilo (KH7.102), un anticuerpo, un ácido nucleico o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la una o más enfermedades o estados es síndrome de Raynaud.

Otros trastornos y enfermedades en los que está implicada una señalización de Wnt aberrante incluyen cáncer y otras enfermedades asociadas con angiogénesis anómala, proliferación celular y ciclo celular. Por consiguiente, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden ser para su uso en el tratamiento de cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular, para corregir un trastorno genético y/o para tratar un estado/trastorno/enfermedad neurológico debido a mutaciones o desregulación de la ruta de Wnt y/o de uno o más de componentes de señalización de Wnt. Los ejemplos no limitativos de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una variedad de cánceres, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, esclerodermia, infecciones micóticas y virales, enfermedades de los huesos y los cartílagos, estados/enfermedades neurológicos tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de la motoneurona, esclerosis múltiple o autismo, enfermedad pulmonar, fracturas de huesos/osteoporóticas (de muñeca, columna vertebral, hombro y cadera), polyposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-seudoglioma, OPPG), vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, virilización y regresión de los conductos de Müller, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie partidos, duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

Con respecto al cáncer, se sabe que la ruta de Wnt está activada de manera constitutiva en una variedad de cánceres incluyendo, por ejemplo, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer pancreático y leucemias tales como CML, CLL y T-ALL. Por consiguiente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden ser para su uso en el tratamiento de estos cánceres en los que la ruta de Wnt está activada de manera constitutiva. En determinadas realizaciones, el cáncer se elige de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma y cáncer de ovarios.

También pueden tratarse otros cánceres con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento.

Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

1) Cánceres de mama, incluyendo, por ejemplo cáncer de mama ER<sup>+</sup>, cáncer de mama ER<sup>-</sup>, cáncer de mama her2<sup>-</sup>, cáncer de mama her2<sup>+</sup>, tumores estromales tales como fibroadenomas, tumores fiolides y sarcomas, y tumores epiteliales tales como papilomas de conductos grandes; carcinomas de mama incluyendo carcinoma *in situ* (no invasivo) que incluye carcinoma ductal *in situ* (incluyendo enfermedad de Paget) y carcinoma lobular *in situ*, y carcinoma invasivo (infiltrante) incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloide (mucinoso), carcinoma tubular y carcinoma papilar invasivo; y diversas neoplasias malignas. Los ejemplos adicionales de cánceres de mama pueden incluir cáncer de mama luminal A, luminal B, basal A, basal B y triple negativo, que es negativo para receptor de estrógenos (ER<sup>-</sup>), negativo para receptor de progesterona y negativo para her2 (her2<sup>-</sup>). En algunas realizaciones, el cáncer de mama puede tener una puntuación de Oncotype de alto riesgo.

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

- 3) Cánceres de pulmón, incluyendo, por ejemplo, carcinoma broncogénico, por ejemplo, de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas y adenocarcinoma; carcinoma alveolar y bronquiolar; adenoma bronquial; sarcoma; linfoma; hamartoma condromatoso; y mesotelioma.
- 5 4) Cáncer gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, cánceres del esófago, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y linfoma; cánceres del estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma y leiomiomasarcoma; cánceres del páncreas, por ejemplo, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides y vipoma; cánceres del intestino delgado, por ejemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma y fibroma; cánceres del intestino grueso, por ejemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma y leiomioma.
- 10 5) Cánceres del tracto genitourinario, incluyendo, por ejemplo, cánceres del riñón, por ejemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma y leucemia; cánceres de la vejiga y la uretra, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición y adenocarcinoma; cánceres de la próstata, por ejemplo, adenocarcinoma y sarcoma; cáncer de los testículos, por ejemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides y lipoma.
- 15 6) Cánceres del hígado, incluyendo, por ejemplo, hepatoma, por ejemplo, carcinoma hepatocelular; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; adenoma hepatocelular; y hemangioma.
- 20 7) Cánceres de huesos, incluyendo, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.
- 25 8) Cánceres del sistema nervioso, incluyendo, por ejemplo, cánceres del cráneo, por ejemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma y osteítis deformante; cánceres de la meninge, por ejemplo, meningioma, meningiosarcoma y gliomatosis; cánceres del cerebro, por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma y tumores congénitos; y cánceres de la médula espinal, por ejemplo, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma.
- 30 9) Cánceres ginecológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres del útero, por ejemplo, carcinoma endometrial; cánceres del cuello uterino, por ejemplo, carcinoma del cuello uterino, y displasia previa a tumor del cuello uterino; cánceres de los ovarios, por ejemplo, carcinoma de ovarios, incluyendo cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli Leydig, disgerminoma y teratoma maligno; cánceres de la vulva, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma y melanoma; cánceres de la vagina, por ejemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides y rhabdomyosarcoma embrionario; y cánceres de las trompas de Falopio, por ejemplo, carcinoma.
- 35 40 10) Cánceres hematológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres de la sangre, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenström.
- 45 11) Cánceres de la piel y trastornos de la piel, incluyendo, por ejemplo, melanoma maligno y melanoma metastásico, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nuevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides y esclerodermia.
- 50 12) Cánceres de las glándulas suprarrenales, incluyendo, por ejemplo, neuroblastoma.

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

60 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de cáncer pueden combinarse con tratamientos existentes contra el cáncer, por ejemplo mediante quimioterapia, irradiación o cirugía (por ejemplo, ooforectomía). En algunas realizaciones, un compuesto o composición puede administrarse antes, durante o después de otro tratamiento o agente anticanceroso.

65 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse como agentes antiangiogénesis y como agentes para modular y/o inhibir la actividad de proteína cinasas, proporcionando por tanto tratamientos para cáncer y otras enfermedades asociadas con la proliferación celular mediada por proteína cinasas. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de una o más cinasas. Por consiguiente, en el presente

documento se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de cáncer o la prevención o reducción de la angiogénesis mediante inhibición de cinasas.

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

Las enfermedades o trastornos asociados con la proliferación celular no controlada o anómala incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- Una variedad de cánceres, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, tumores de origen mesenquimatoso, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tumores incluyendo melanoma, seminoma y sarcoma de Kaposi.
- Un proceso patológico que presenta proliferación celular anómala, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, artritis, glomerulonefritis, reestenosis tras angioplastia o cirugía vascular, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, choque endotóxico e infecciones fúngicas. Trastornos fibróticos tales como fibrosis de la piel; esclerodermia; fibrosis sistémica progresiva; fibrosis de pulmón; fibrosis muscular; fibrosis del riñón; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; cicatrización hipertrófica; fibrosis uterina; fibrosis renal; cirrosis del hígado, fibrosis hepática; enfermedad del hígado graso (FLD); adhesiones, tales como las que se producen en el abdomen, pelvis, columna vertebral o tendones; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis tras infarto de miocardio; fibrosis pulmonar; fibrosis y cicatrización asociadas con enfermedad pulmonar difusa/intersticial; fibrosis del sistema nervioso central, tal como fibrosis tras accidente cerebrovascular; fibrosis asociada con trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple; fibrosis asociada con vitreoretinopatía proliferativa (PVR); reestenosis; endometriosis; enfermedad isquémica y fibrosis por radiación.
- Estados asociados con apoptosis defectuosa, tales como cánceres (incluyendo, pero sin limitarse a, los tipos mencionados en el presente documento), infecciones virales (incluyendo, pero sin limitarse a, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo, pero sin limitarse a, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, septicemia, espondilitis anquilosante, psoriasis, esclerodermia, glomerulonefritis mediada por enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes mellitus autoinmunitaria), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con SIDA, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitarse a, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitarse a, osteoporosis y artritis), tendinopatías tales como tendinitis y tendinosis, rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor provocado por cáncer.
- Enfermedades genéticas debidas a mutaciones en componentes de señalización de Wnt, tales como polyposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-seudoglioma, OPPG), vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, virilización y regresión de los conductos de Müller, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie partidos, duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

Se ha encontrado que los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento presentan actividades inmunomoduladoras y se espera que controlen el sistema inmunitario innato (por ejemplo, macrófagos y células T) y supriman la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF, IL-6) que se sabe que están implicadas en la inflamación crónica en una amplia variedad de áreas de enfermedad. Por tanto, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar la inflamación crónica asociada con trastornos y enfermedades incluyendo, pero sin limitarse a, trastornos oculares, dolor de las articulaciones, artritis (reumatoide, osteoartritis, psoriásica, gota), cánceres (de colon, mama, pulmón, páncreas y otros), trastornos gastrointestinales (colitis ulcerosa y enfermedades inflamatorias del intestino), trastornos pulmonares (trastorno pulmonar obstructivo crónico y asma), alergias, trastornos de la piel (dermatitis atópica y psoriasis), diabetes, pancreatitis, tendinitis, hepatitis, enfermedad cardíaca, miocarditis, accidente cerebrovascular, lupus, y trastornos neurológicos tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y demencia incluyendo enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse como inhibidores y/o moduladores de la enzima DYRK1A y, por tanto, pueden usarse para tratar una variedad de trastornos y enfermedades asociados con patología de proteína tau, amiloide o alfa-sinucleína incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo 17 (FTDP-17), demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y enfermedades adicionales con una pronunciada neurodegeneración tales como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos asociados con lesión cerebral adquirida tales como encefalopatía por traumatismo crónica, lesión cerebral por traumatismo, tumor, y accidente cerebrovascular.

Los ejemplos no limitativos de trastornos neurológicos (por ejemplo, estados neurológicos y enfermedades neurológicas) que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen enfermedad de Alzheimer, afasia, apraxia, aracnoiditis, ataxia telangiectasia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del procesamiento aditivo, autismo, alcoholismo, parálisis de Bell, trastorno bipolar, lesión del plexo braquial, enfermedad de Canavan, síndrome de túnel carpiano, causalgia, síndrome de dolor central, mielínolisis central pontina, miopatía centronuclear, trastorno cefálico, aneurisma cerebral, arteriosclerosis cerebral, atrofia cerebral, gigantismo cerebral, parálisis cerebral, vasculitis cerebral, estenosis espinal cervical, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, malformación de Chiari, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dolor crónico, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía por compresión, diplejía facial congénita, degeneración corticobasal, arteritis craneal, craneosinostosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastorno por traumatismo acumulativo, síndrome de Cushing, enfermedad citomegálica por cuerpos de inclusión (CIBD), síndrome de Dandy-Walker, enfermedad de Dawson, síndrome de De Morsier, parálisis de Dejerine-Klumpke, enfermedad de Dejerine-Sottas, síndrome de la fase del sueño retrasada, demencia, dermatomiositis, dispraxia del desarrollo, neuropatía diabética, esclerosis difusa, síndrome de Dravet, disautonomía, discalculia, disgrafía, dislexia, distonía, síndrome de la silla turca vacía, encefalitis, encefalocele, angiomas encefalotrigeminal, encopresis, epilepsia, parálisis de Erb, eritromelalgia, temblor hereditario, enfermedad de Fabry, síndrome de Fahr, parálisis espástica familiar, convulsiones febriles, síndrome de Fisher, ataxia de Friedreich, fibromialgia, síndrome de Foville, enfermedad de Gaucher, síndrome de Gerstmann, arteritis de células gigantes, enfermedad de inclusión de células gigantes, leucodistrofia de células globoides, heterotopia de sustancia gris, síndrome de Guillain-Barré, mielopatía asociada a HTLV-1, enfermedad de Hallervorden-Spatz, espasmo hemifacial, paraplegia hespástica hereditaria, heredopatía atáctica polineurítica, herpes zóster ótico, herpes zóster, síndrome de Hirayama, holoprosencefalia, enfermedad de Huntington, hidranencefalia, hidrocefalo, hipercortisolismo, hipoxia, encefalomiелitis mediada por el sistema inmunitario, miositis por cuerpos de inclusión, incontinencia pigmentaria, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico infantil, enfermedad de Refsum infantil, espasmos infantiles, miopatía inflamatoria, quiste intracraneal, hipertensión intracraneal, síndrome de Joubert, síndrome de Karak, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsbourne, síndrome de Klippel Feil, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Kugelberg-Welander, kuru, enfermedad de Lafora, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome medular lateral (Wallenberg), enfermedad de Leigh, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Lesch-Nyhan, leucodistrofia, demencia por cuerpos de Lewy, lisencefalia, síndrome de cautiverio, enfermedad de Lou Gehrig, discopatía lumbar, estenosis del conducto vertebral lumbar, enfermedad de Lyme, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3), macroencefalia, macropsia, megalencefalia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, enfermedad de Meniere, meningitis, enfermedad de Menkes, leucodistrofia metacromática, microcefalia, micropsia, síndrome de Miller Fisher, misofonía, miopatía mitocondrial, síndrome de Mobius, amiotrofia monomérica, enfermedad de la motoneurona, trastorno de la motricidad, enfermedad de Moyamoya, mucopolisacaridosis, demencia por infartos múltiples, neuropatía motora multifocal, esclerosis múltiple, atrofia multisistémica, distrofia muscular, encefalomiелitis miálgica, miastenia grave, esclerosis difusa mielinoelástica, encefalopatía mioelástica de lactantes, mioclonía, miopatía, miopatía miotubular, miotonía congénita, narcolepsia, neurofibromatosis, síndrome maligno neuroléptico, lupus eritematoso, neuromiotonía, ceroidolipofuscinosis neuronal, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de O'Sullivan-McLeod, neuralgia occipital, secuencia de mielodisrafia oculta, síndrome de Ohtahara, atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de opsoclonía y mioclonía, neuritis óptica, hipotensión ortostática, palinopsia, parestesia, enfermedad de Parkinson, paramiotonía congénita, enfermedades paraneoplásicas, ataques paroxísticos, síndrome de Parry-Romberg, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, parálisis periódicas, neuropatía periférica, reflejo de estornudo por luz brillante, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico, enfermedad de Pick, polimicrogiria (PMG), polimiositis, porencefalia, síndrome pospoliomielítico, neuralgia posherpética (PHN), hipotensión postural, síndrome de Prader-Willi, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, atrofia hemifacial progresiva, leucoencefalopatía multifocal progresiva, parálisis supranuclear progresiva, seudotumor cerebral, síndrome de Ramsay Hunt tipo I, síndrome de Ramsay Hunt tipo II, síndrome de Ramsay Hunt tipo III, encefalitis de Rasmussen, distrofia neurovascular refleja, enfermedad de Refsum, síndrome de las piernas inquietas, mielopatía asociada con retrovirus, síndrome de Rett, síndrome de Reye, trastorno de movimientos rítmicos, síndrome de Romberg, baile de San Vito, enfermedad de Sandhoff, esquizofrenia, enfermedad de Schilde, esquizencefalia, disfunción de la integración sensorial, displasia septo-óptica, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Sjögren, estornudo estomacal, síndrome de Sotos, espasticidad, espina bífida, tumores de la médula espinal, atrofia muscular espinal, ataxia espinocerebelosa, síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de la persona rígida, accidente cerebrovascular, síndrome de Sturge-Weber, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía arteriosclerótica subcortical, siderosis superficial, corea de Sydenham, síncope, sinestesia, siringomielia, síndrome del túnel tarsiano, discinesia tardía, disfnrenia tardía, quiste de Tarlov, enfermedad de Tay-Sachs, arteritis temporal, tétanos, síndrome de la médula anclada, enfermedad de Thomsen, síndrome de la abertura torácica, tic doloroso, parálisis de Todd, síndrome de Tourette, encefalopatía tóxica, ataque isquémico transitorio, encefalopatías espongiiformes



transmisibles, mielitis transversal, temblores, neuralgia trigeminal, paraparesia espástica tropical, tripanosomiasis, esclerosis tuberosa, ubisiosis, enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), encefalomiелitis de Viliuisk (VE), síndrome de Wallenberg, Werdnig, enfermedad de Hoffman, síndrome de West, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson y síndrome de Zellweger.

- 5 Los compuestos y composiciones también pueden ser útiles en la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo, angiogénesis tumoral y metástasis.
- 10 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con proliferación celular aberrante, en donde el compuesto o la composición se administra en combinación (de manera simultánea o secuencial) con al menos otro agente.
- 15 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la mejora en un paciente de un trastorno o enfermedad seleccionado del grupo que consiste en: cáncer, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), discopatía degenerativa, fracturas de huesos/osteoporóticas, enfermedad de los huesos o los cartílagos y osteoartritis.
- 20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento son para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en el que está implicada una señalización de Wnt aberrante en un paciente.
- 25 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con cáncer.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con una articulación.
- 30 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con la rodilla.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con la cadera.
- 35 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con el hombro.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con artritis.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con trastornos gastrointestinales.
- 40 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con trastornos pulmonares.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con alergias.
- 45 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con trastornos de la piel.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con diabetes.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con pancreatitis.
- 50 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con tendinitis.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con enfermedad cardiaca.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con lupus.
- 55 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con un trastorno neurológico.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con esclerosis múltiple.
- 60 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es el dolor y la inflamación asociados con enfermedad de Parkinson.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es cáncer.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es inflamación sistémica.
- 65 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es melanoma metastásico.

- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad del hígado graso.
- 5 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis hepática.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es regeneración de tendones.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es diabetes.
- 10 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es discopatía degenerativa.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es osteoartritis.
- 15 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es retinopatía diabética.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar idiopática (IPF).
- 20 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es discopatía degenerativa.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis reumatoide.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es esclerodermia.
- 25 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una infección micótica o viral.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad de los huesos o los cartílagos.
- 30 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es discopatía degenerativa.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es un trastorno neurológico.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad de Alzheimer.
- 35 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es osteoartritis.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad pulmonar
- 40 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad genética provocada por mutaciones en componentes de señalización de Wnt, en donde la enfermedad genética se selecciona de: polyposis coli, síndrome de osteoporosis-seudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, virilización y regresión de los conductos de Müller, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica,
- 45 obesidad, malformación de mano/pie partidos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.
- 50 En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.
- En algunas realizaciones, el cáncer se elige de: carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer pancreático, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma, sarcoma y cáncer de ovarios.
- 55 En algunas realizaciones, el cáncer se elige de: cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer de pene, tumores de hipófisis, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de piel de células basales y escamosas, cáncer de piel - melanoma, cáncer del intestino delgado, cánceres de estómago (gástricos), cáncer de testículos, cáncer de timo, cáncer tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de la vulva, cáncer de laringe o hipofaringe, cáncer de riñón, sarcoma de Kaposi, enfermedad trofoblástica de la gestación, tumor estromal gastrointestinal, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de ojos (melanoma y linfoma), tumor de Ewing, cáncer de esófago, cáncer endometrial, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, tumor de cerebro o médula espinal, metástasis de huesos, cáncer de huesos, cáncer de vejiga, cáncer de los conductos biliares, cáncer anal y cáncer de la
- 60
- 65 corteza suprarrenal.

- En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon.
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer pancreático.
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide crónica (CML).
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mielomonocítica crónica.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (CLL).
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda.
- En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma de Hodgkin.
- En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma.
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovarios.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas.
- En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer nasofaríngeo.
- En algunas realizaciones, el cáncer es neuroblastoma.
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es osteosarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pene.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumores de hipófisis.
- 45 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata.
- En algunas realizaciones, el cáncer es retinoblastoma.
- 50 En algunas realizaciones, el cáncer es rhabdomyosarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de las glándulas salivares.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel de células basales y escamosas.
- 55 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - melanoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer del intestino delgado.
- 60 En algunas realizaciones, el cáncer es cánceres de estómago (gástricos).
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de testículos.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de timo.
- 65 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de tiroides.

- En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma uterino.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer vaginal.
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de la vulva.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Wilms.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de laringe o hipofaringe.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de riñón.
- En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma de Kaposi.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es enfermedad trofoblástica de la gestación.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor estromal gastrointestinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor carcinoide gastrointestinal.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de la vesícula biliar.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ojos (melanoma y linfoma).
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Ewing.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de esófago.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer endometrial.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cuello uterino.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de cerebro o médula espinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es metástasis de huesos.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de huesos.
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vejiga.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de los conductos biliares.
- 45 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer anal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de la corteza suprarrenal.
- 50 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es un estado, trastorno o enfermedad neurológico, en donde el estado/trastorno/enfermedad neurológico se selecciona de: enfermedad de Alzheimer, demencias frontotemporales, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedades priónicas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miositis por cuerpos de inclusión, autismo, miopatías degenerativas, neuropatía diabética, otras neuropatías metabólicas, neuropatías endocrinas, hipotensión ortostática, esclerosis múltiple y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
- 55 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad o trastorno neurológico asociado con patología de proteína tau, amiloide o alfa-sinucleína.
- 60 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo 17 (FTDP-17), demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y enfermedades adicionales con una pronunciada neurodegeneración tales como autismo, demencia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos asociados con lesión cerebral adquirida tales como encefalopatía por traumatismo crónica, lesión cerebral por traumatismo, tumor y accidente cerebrovascular.
- 65 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) inhibe DYRK1A.

- En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) inhibe GSK3.
- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) inhibe GSK3 $\beta$ .
- En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) inhibe una o más proteínas en la ruta de Wnt.
- En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) inhibe la señalización inducida por una o más proteínas de Wnt.
- 10 En algunas realizaciones, las proteínas de Wnt se eligen de: WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11 y WNT16.
- En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) inhibe una actividad cinasa.
- 15 En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento son para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la ruta de Wnt en un paciente.
- En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) inhibe una o más proteínas de Wnt.
- 20 En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento son para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por actividad cinasa en un paciente.
- En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno comprende crecimiento tumoral, proliferación celular o angiogénesis.
- 25 En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento son para su uso en la inhibición de la actividad de un receptor de proteína cinasa, en donde el receptor se pone en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto (o compuestos) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento son para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con proliferación celular aberrante en un paciente.
- 30 En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento son para su uso en la prevención o reducción de la angiogénesis en un paciente.
- 35 En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones tal como se describen en el presente documento son para su uso en la prevención o reducción de la proliferación celular anómala en un paciente.
- En algunas realizaciones, las composiciones tal como se describen en el presente documento son para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con proliferación celular aberrante en un paciente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de otros agentes.
- 40 Además, los compuestos y composiciones, por ejemplo, como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina (CDK), pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular y, por tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de infecciones virales tales como VIH, virus del papiloma humano, virus del herpes, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus Sindbis, poxvirus y similares.
- 45 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad cinasa, por ejemplo, de complejos de CDK/ciclina, tales como los activos en la fase G<sub>0</sub> o G<sub>1</sub> del ciclo celular, por ejemplo, complejos de CDK2, CDK4 y/o CDK6.
- 50

### **Evaluación de la actividad biológica**

- La actividad biológica de los compuestos descritos en el presente documento puede someterse a prueba usando cualquier ensayo adecuado conocido por los expertos en la técnica, véanse, por ejemplo, los documentos WO 2001/053268 y WO 55 2005/009997. Por ejemplo, la actividad de un compuesto puede someterse a prueba usando uno o más de los métodos de prueba expuestos a continuación.
- En un ejemplo, pueden examinarse células tumorales para detectar crecimiento independiente de Wnt. En un método de este tipo, se ponen células tumorales de interés en contacto con un compuesto (es decir, inhibidor) de interés, y se 60 monitoriza la proliferación de las células, por ejemplo mediante captación de timidina tritiada. En algunas realizaciones, pueden aislarse células tumorales a partir de un paciente candidato que se ha examinado para detectar la presencia de un cáncer que está asociado con una mutación en la ruta de señalización de Wnt. Los cánceres candidatos incluyen, sin limitación, los indicados anteriormente.
- 65 En otro ejemplo, pueden usarse ensayos *in vitro* para determinar la actividad biológica de Wnt, por ejemplo la estabilización de  $\beta$ -catenina y el fomento del crecimiento de células madre. Los ensayos para determinar la actividad

biológica de Wnt incluyen la estabilización de  $\beta$ -catenina, que puede medirse, por ejemplo, mediante diluciones en serie de una composición de inhibidor candidato. Un ensayo a modo de ejemplo para determinar la actividad biológica de Wnt pone un inhibidor candidato en contacto con células que contienen señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina constitutivamente activa. Se cultivan las células durante un periodo de tiempo suficiente para estabilizar  $\beta$ -catenina, habitualmente al menos aproximadamente 1 hora, y se someten a lisis. Se resuelve el lisado celular mediante SDS PAGE, después se transfiere a nitrocelulosa y se analiza con sonda con anticuerpos específicos para  $\beta$ -catenina.

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

En otro ejemplo, pueden usarse ensayos *in vitro* para determinar la actividad biológica de DYRK1A, por ejemplo la regulación de la fosforilación de proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT/Tau) en línea celular neuronal tal como la línea celular de neuroblastoma SH-SY5Y humana. Los ensayos para determinar el nivel de fosforilación regulado por DYRK1A pueden incluir monitorizar los niveles de pSer396 Tau basal, que pueden medirse, por ejemplo, mediante diluciones en serie de una composición de inhibidor candidato usando una concentración máxima de diez micromolar y detectarse mediante ELISA o inmunotransferencia de tipo Western. Un ensayo a modo de ejemplo para determinar la fosforilación regulada por DYRK-1A usa las células SH-SY5Y cultivadas en un formato de placa de 96 pocillos durante un periodo de tiempo suficiente para estabilizar microtúbulos y fosforilación de Tau, habitualmente al menos 2 días, después se tratan con una dilución en serie de 1/3 de compuestos durante la noche y se someten a lisis. Se resuelve el lisado celular mediante SDS PAGE, después se transfiere a nitrocelulosa y se analiza con sonda con un anticuerpo específico para pSer396 Tau. La señal de quimioluminiscencia para anticuerpos unidos a HRP usados en inmunotransferencia de tipo Western se detecta usando una estación de obtención de imágenes Carestream y se analiza la densitometría de inmunotransferencia para pSer396 y beta-actina usando ImageJ (NIH).

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

Para ilustrar adicionalmente esta divulgación, se incluyen los siguientes ejemplos. Evidentemente, no debe interpretarse que los ejemplos limiten específicamente la divulgación. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro del alcance de un experto en la técnica y se considera que se encuentran dentro del alcance de la divulgación tal como se describe y se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto, disponiendo de la presente divulgación y la experiencia en la técnica, puede preparar y usar la divulgación sin ejemplos exhaustivos.

## **EJEMPLOS**

### **Preparación de compuestos**

Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la divulgación se conocen, se preparan mediante métodos conocidos o están comercialmente disponibles. Resultará evidente para el experto en la técnica que los métodos para preparar precursores y funcionalidad relacionada con los compuestos reivindicados en el presente documento se describen de manera general en la bibliografía. El experto en la técnica, disponiendo de la bibliografía y de esta divulgación, está adecuadamente equipado para preparar cualquiera de los compuestos.

Se reconoce que el experto en la técnica de química orgánica puede llevar a cabo fácilmente manipulaciones sin indicaciones adicionales, es decir, se encuentra dentro del alcance y la práctica del experto en la técnica llevar a cabo estas manipulaciones. Estas incluyen la reducción de compuestos de carbonilo para dar sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Estas manipulaciones se comentan en textos convencionales, tales como March's *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons (2013), Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>a</sup> Ed., Springer (2007), *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations*, 2<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons (1999).

El experto en la técnica apreciará fácilmente que determinadas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otra funcionalidad está enmascarada o protegida en la molécula, evitando de ese modo cualquier reacción secundaria no deseada y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Con frecuencia, el experto en la técnica usa grupos protectores para lograr tales rendimientos aumentados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están dentro del alcance del experto en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de muchas de estas manipulaciones, por ejemplo, en P. Wuts *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons (2014).

Las marcas comerciales usadas en el presente documento solo son ejemplos y reflejan materiales ilustrativos usados en el momento de la divulgación. El experto en la técnica reconocerá que se espera que haya variaciones en cuanto al lote, procedimientos de fabricación y similares. Por tanto, los ejemplos, y las marcas comerciales usadas en los mismos, no

son limitativos y no se pretende que limiten, sino que simplemente son una ilustración de cómo el experto en la técnica puede elegir realizar una o más de las realizaciones de la divulgación.

5 Se midieron espectros de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ) (RMN) en los disolventes indicados en un espectrómetro de RMN de Bruker (Avance TM DRX300, 300 MHz para  $^1\text{H}$  o Avance TM DRX500, 500 MHz para  $^1\text{H}$ ) o espectrómetro de RMN de Varian (Mercury 400BB, 400 MHz para  $^1\text{H}$ ). Las posiciones de picos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano. Las multiplicidades de picos se designan de la siguiente manera, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; ABq, cuartete de AB; quin, quintuplete; sex, sextuplete; sep, septuplete; non, nonete; dd, doblete de dobles; ddd, doblete de dobles de dobles; d/ABq, doblete de cuartete de AB; dt, doblete de tripletes; td, triplete de dobles; dq, doblete de cuartetos; m, multiplete.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

15 salmuera = cloruro de sodio acuoso saturado  
 CDCl<sub>3</sub> = cloroformo deuterado  
 DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre  
 20 DCE = dicloroetano  
 DCM = diclorometano  
 DHP = 3,4-dihidro-2H-pirano  
 25 DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio  
 DIPEA = N,N-diisopropiletilamina  
 30 DMAP = 4-dimetilaminopiridina  
 DMF = N,N-dimetilformamida  
 35 DMSO-*d*<sub>6</sub> = dimetilsulfóxido deuterado  
 ESIMS = espectrometría de masas por electropulverización  
 EtOAc = acetato de etilo  
 40 Et<sub>3</sub>SiH = trietilsilano  
 HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio  
 45 HCl = ácido clorhídrico  
 HOAc = ácido acético  
 KOAc = acetato de potasio  
 50 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> = fosfato de potasio  
 LAH = hidruro de aluminio y litio  
 MeCN = acetonitrilo  
 55 MeOH = metanol  
 MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnesio  
 60 MsCl = cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo)  
 MW = irradiación por microondas  
 NaBH<sub>3</sub>CN = cianoborohidruro de sodio  
 65 NaBH(OAc)<sub>3</sub> = triacetoxiborohidruro de sodio

NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato de sodio

RMN = resonancia magnética nuclear

5

Pd/C = paladio sobre carbono

PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> = dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)

10

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = dicloro-bis(trifenilfosfino)paladio (II)

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0)

15

PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio

t.a. = temperatura ambiente

TEA = trietilamina

20

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

CCF = cromatografía de capa fina

25

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

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

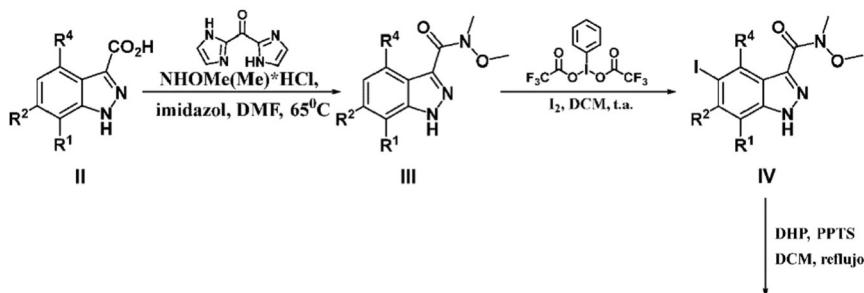
30

Los siguientes esquemas de ejemplo se proporcionan como orientación para el lector y representan de manera colectiva un método de ejemplo para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento. Además, otros métodos para preparar compuestos de la divulgación resultarán fácilmente evidentes para el experto habitual en la técnica a la vista de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. El experto en la técnica está completamente equipado para preparar estos compuestos mediante los métodos proporcionados en la bibliografía y en esta divulgación. Las numeraciones de compuestos usadas en los esquemas de síntesis representados a continuación solo están destinadas para esos esquemas específicos y no deben interpretarse como, o confundirse con, las mismas numeraciones en otras secciones de esta solicitud. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son tal como se definieron anteriormente.

40

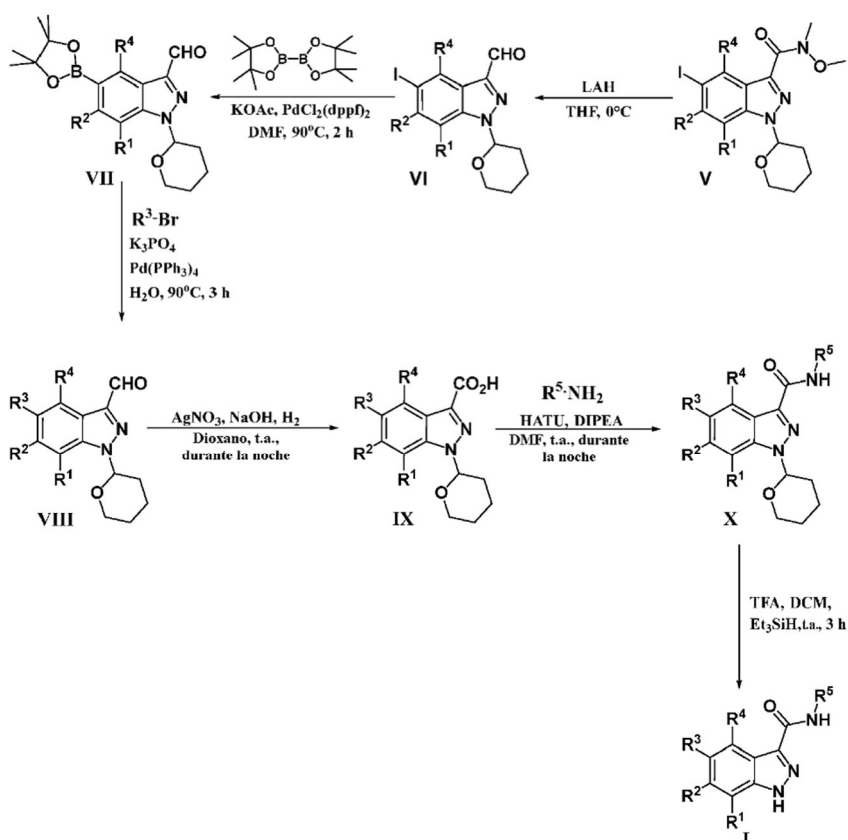
### **Procedimientos generales**

Los compuestos de fórmula I de la presente divulgación pueden prepararse tal como se representa en el esquema 1.



45

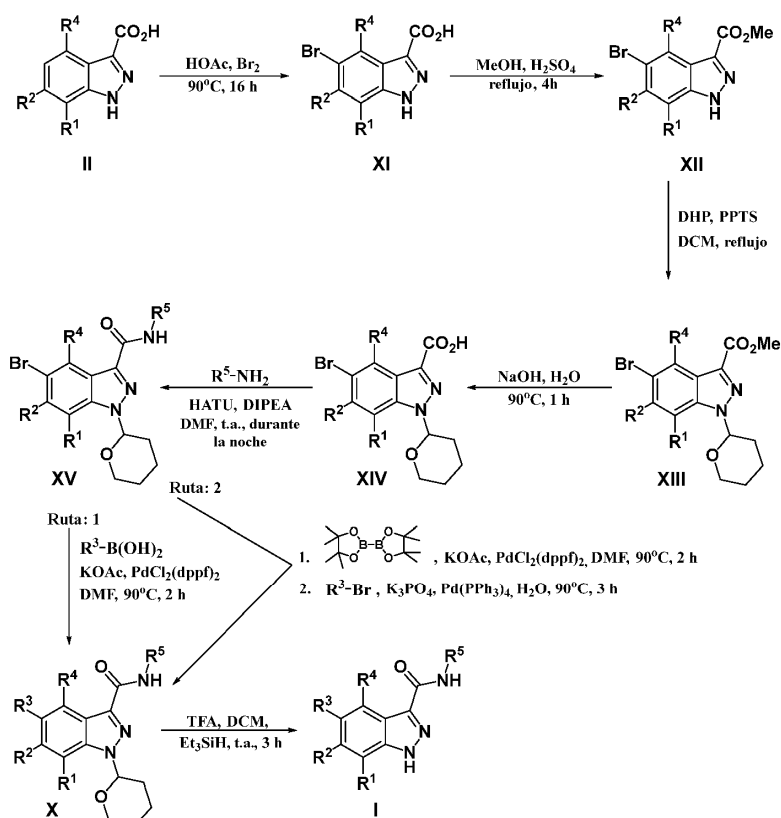




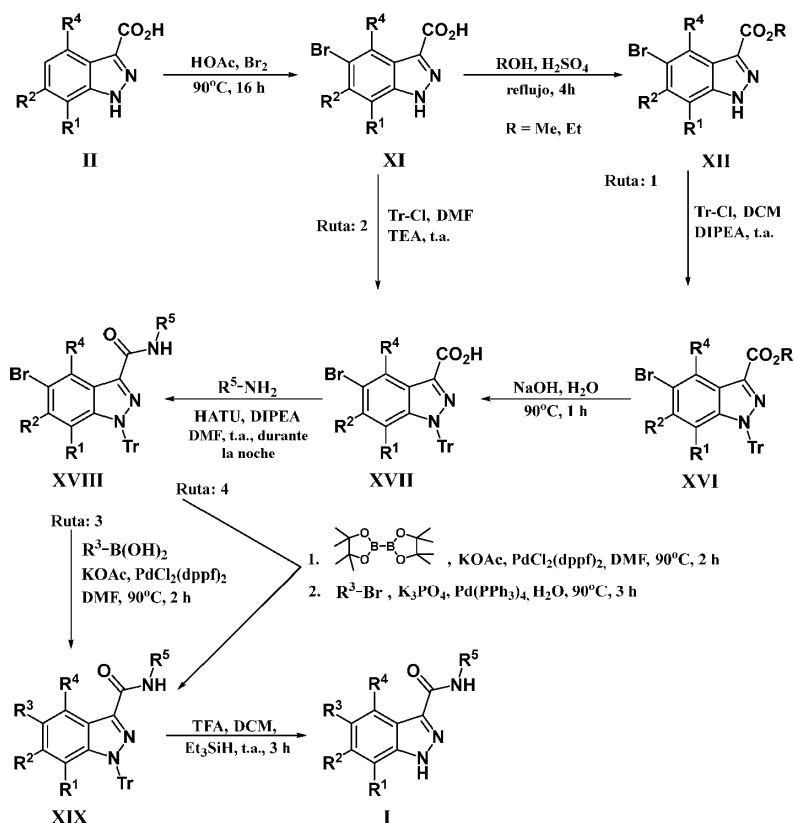
Esquema 1

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

Los compuestos de fórmula I de la presente divulgación también pueden prepararse tal como se representa en el esquema 2.



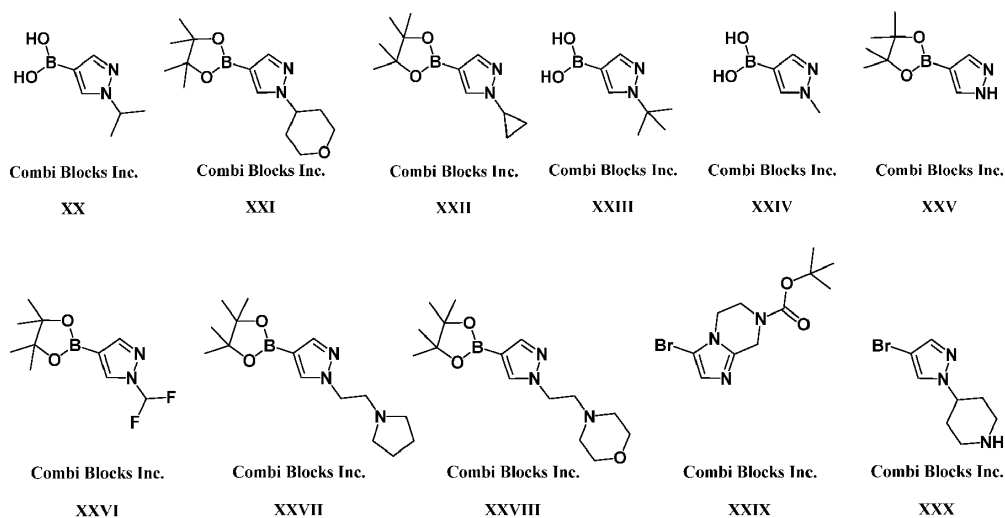
- El esquema 2 describe un método alternativo para la preparación de derivados de indazol-3-carboxamida (**I**) mediante bromación de la posición 5 del indazol seguida por esterificación para formar el éster **XII**. Se protege el nitrógeno de indazol con THP y se hidroliza el éster para dar el ácido **XIV**. Se acopla el ácido con una variedad de aminas para producir la amida **XV** que entonces se acopla con una variedad de ácidos borónicos (ruta 1) para dar **X**. Alternativamente, puede convertirse **XV** en el éster de boronato y después acoplarse con una variedad de bromuros (ruta 2) para proporcionar **X**. La desprotección final del nitrógeno de indazol proporciona los derivados de indazol-3-carboxamida (**I**) deseados.
- 5
- 10 Los compuestos de fórmula **I** de la presente divulgación también pueden prepararse tal como se representa en el esquema 3.

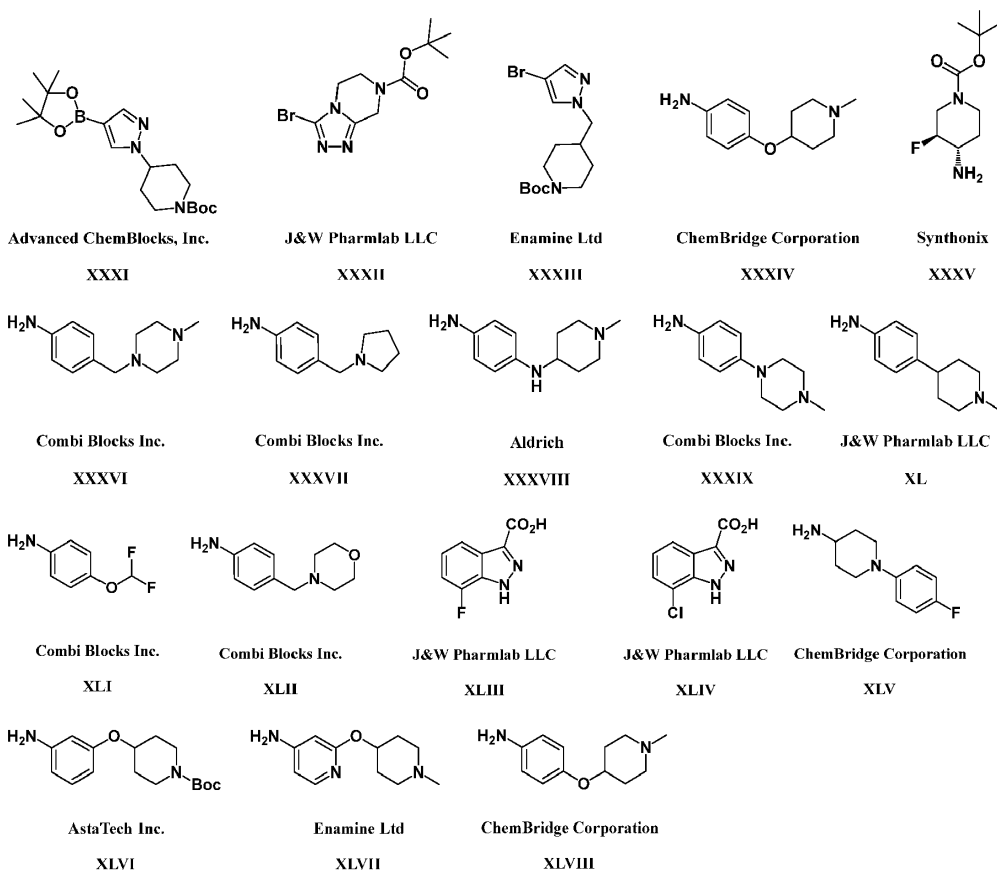


Esquema 3

El esquema 3 describe otro método alternativo para la preparación de derivados de indazol-3-carboxamida (**I**) mediante bromación de la posición 5 del indazol seguida o bien por la ruta 1: esterificación para formar el éster **XII**, después protección con tritilo del nitrógeno de indazol y después finalmente hidrólisis del éster para dar el ácido **XVII**; o bien por la ruta 2: protección con tritilo del nitrógeno de indazol directamente para dar el ácido **XVII**. Se acopla el ácido con una variedad de aminas para producir la amida **XVIII** que después se acopla con una variedad de ácidos borónicos (ruta 3) para dar **XIX**. Alternativamente, puede convertirse **XVIII** en el éster de boronato y después acoplarse con una variedad de bromuros (ruta 4) para proporcionar **XIX**. La desprotección final del nitrógeno de indazol proporciona los derivados de indazol-3-carboxamida (**I**) deseados.

Los siguientes son productos intermedios comercialmente disponibles.



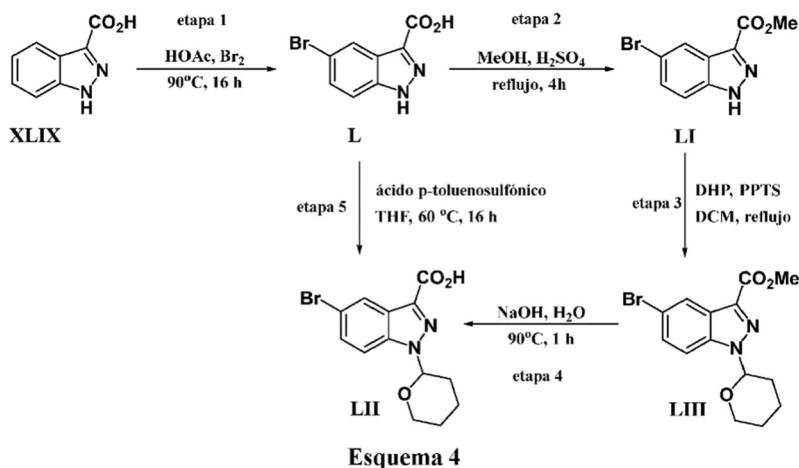


5

### Ejemplos de compuestos ilustrativos

10

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



15

### Etapa 1

Se calentó una suspensión de ácido indazol-3-carboxílico (**XLIX**) (1,0 g, 6,16 mmol) en ácido acético glacial (60 ml) a 120°C para obtener una disolución transparente. Se enfrió la disolución hasta 90°C. Se añadió lentamente una disolución de bromo (0,633 ml, 12,33 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) a la disolución mientras se calentaba a 90°C. Se calentó adicionalmente la disolución durante 16 h a 90°C. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se filtraron los sólidos formados, se lavaron con agua fría y se secaron a vacío a temperatura ambiente para obtener ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (**L**) como un sólido blanco (1,30 g, 5,39 mmol, rendimiento del 87,5%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,95 (s, 1H), 13,18 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H); ESIMS hallada para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> m/z 242,0 (M+H).

25

**Etapa 2**

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) a una suspensión de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (**L**) (1,30 g, 5,39 mmol) en MeOH anhidro (50 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h bajo argón. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se evaporó el MeOH a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**LI**) como un sólido blanco (1,35 g, 5,29 mmol, rendimiento del 98%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,13 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H); ESIMS hallada para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 256,0 (M+H).

**Etapa 3**

Se sometió una suspensión de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**LI**) (1,35 g, 5,29 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (0,143 g, 0,56 mmol) y 3,4 dihidro-2H-pirano (1,02 ml, 11,90 mmol) en dicloroetano anhidro (20 ml) a reflujo durante 5 h bajo argón. La suspensión se convirtió en una disolución transparente. Se enfrió la disolución y se evaporó el exceso de disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> diluida (disol. sat. de NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O: 1:9). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (100% de hexanos → 5:95 de EtOAc:hexanos) para obtener 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**LIII**) como un sólido blanco (1,47 g, 4,34 mmol, rendimiento del 82%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,22 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 2H); ESIMS hallada para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 340,0 (M+H).

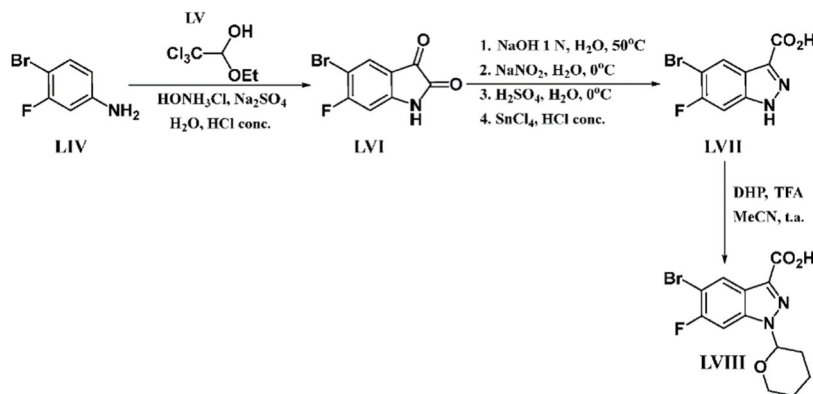
**Etapa 4**

Se añadió disolución acuosa de NaOH 2 N (10 ml) a una suspensión de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**LIII**) (1,30 g, 3,83 mmol) en agua (20 ml) y se calentó a 90°C durante 1 h. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua helada y se acidificó hasta pH 3,0 con HCl acuoso al 10%. Se filtraron los sólidos formados, se lavaron con agua fría y se secaron a vacío a temperatura ambiente para obtener ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**LII**) como un sólido blanco (0,87 g, 2,68 mmol, rendimiento del 70%). ESIMS hallada para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 326,0 (M+H).

**Etapa 5**

A una disolución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (**L**) (59,8 g, 248 mmol) en THF (800 ml) bajo argón se le añadieron 3,4 dihidro-2H-pirano (50,6 ml, 558 mmol) y p-TsOH (4,72 g, 24,8 mmol). Se calentó la reacción a reflujo a 60°C durante 16 h. Se añadió una porción adicional de p-TsOH (0,025 eq) y 3,4 dihidro-2H-pirano (0,56 eq) y se continuó el reflujo durante 5 h. Se concentró la disolución a vacío. Se añadió EtOAc al residuo y se filtró la suspensión y se secó a alto vacío durante la noche para producir ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**LII**) como un sólido blanco (49,07 g, 150,9 mmol, rendimiento del 60,8%). ESIMS hallada para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 326,3 (M+H).

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



Esquema 5

**Etapa 1**

A una disolución de 4-bromo-3-fluoro-anilina (**LIV**) (5 g, 26,3 mmol, 1 eq), clorhidrato de hidroxilamina (6,58 g, 94,7 mmol, 3,6 eq), sulfato de sodio (29,9 mmol, 210,5 mmol, 8 eq), HCl conc. (1,49 ml) en agua (180 ml) se le añadió 2,2,2-tricloro-

1-etoxietanol (**LV**) (6,11 g, 31,6 mmol, 1,21 eq) y después se calentó la mezcla hasta 55°C durante 20 h. Después se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron a vacío a 60°C durante 3 h. Después se añadieron los sólidos en porciones a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15,5 ml) a 60°C a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de 70°C. Después se calentó esta mezcla hasta 80°C durante 20 min y después se vertió sobre hielo. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron a vacío a 60°C para producir 5-bromo-6-fluoro-indolin-2,3-diona (**LVI**) (5,33 g, 21,8 mmol, rendimiento del 83%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500MHz) δ ppm 6,94 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H); ESIMS hallada para C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>BrFNO<sub>2</sub> *m/z* 245,8 (<sup>81</sup>BrM+H).

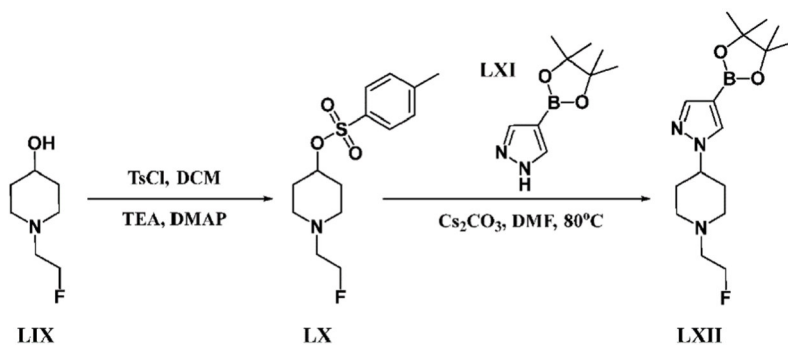
### Etapa 2

Se añadió 5-bromo-6-fluoro-indolin-2,3-diona (**LVI**) (4,34 g, 17,8mmol, 1 eq) a NaOH 1 N (19,5 ml) y se calentó hasta 50°C durante 1 h. Después se agitó la mezcla parduzca a temperatura ambiente durante 2 h. Después se enfrió esta mezcla hasta 0°C y se añadió una disolución de nitrato de sodio (1,23 g, 17,8 mmol, 1 eq) en agua (4,4 ml) y se agitó a 0°C durante 20 min. Se añadió esta disolución a una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,9 ml, 35,6 mmol, 2 eq) en agua (37 ml) a 0°C a lo largo de 15 min, usando una pipeta Pasteur con la punta siempre por debajo de la superficie de la disolución. Se agitó Esta disolución a 0°C durante 30 min. Se añadió cloruro de estaño (II) (8,1 g, 42,7 mmol, 2,4 eq) en HCl conc. (16,8 ml) a 0°C a lo largo de 30 min y se agitó la mezcla durante 2 h. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron a vacío para producir ácido 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico (**LVII**) (4,2 g, rendimiento del 91,1%) de un sólido marrón que se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500MHz) δ ppm 7,70 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=6,59 Hz, 1H), 14,02 (s a, 1H); ESIMS hallada para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 258,6 (<sup>79</sup>BrM+H).

### Etapa 3

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

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



Esquema 6

### Etapa 1

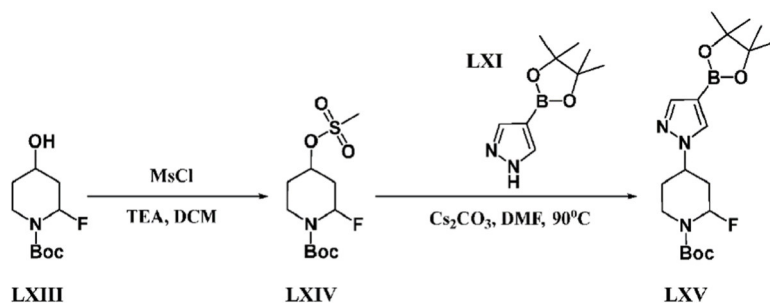
A una disolución de TsCl (1,684 g, 8,83 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se le añadieron trietilamina (1,420 ml, 10,19 mmol), DMAP (0,083 g, 0,679 mmol) seguido por la adición gota a gota de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-ol (**LIX**) (1 g, 6,79 mmol) en DCM (10 ml). Se llevó la reacción a temperatura ambiental y se agitó durante 15 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se concentró a vacío y se purificó el producto en bruto sobre una columna de sílice (el 100% de hexanos→el 70% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-ilo (**LX**) como un aceite marrón (1,18 g, 3,92 mmol, rendimiento del 57,6%). ESIMS hallada para C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>BFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 302,1 (M+H).

### Etapa 2

Se agitó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**LXI**) (0,3 g, 1,546 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-ilo (**LX**) (0,513 g, 1,701 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,655 g, 2,010 mmol) en DMF (6 ml) a 80°C durante 6 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 1-(2-fluoroetil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-

il)piperidina (**LXII**) como un aceite marrón (0,2 g, 0,619 mmol, rendimiento del 40,0%). Se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESIMS hallada para  $C_{10}H_{16}N_4$   $m/z$  324,2 (M+H).

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



Esquema 7

### Etapa 1

10

A una disolución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**LXIII**) (1 g, 4,56 mmol) en DCM (10 ml) y trietilamina (0,954 ml, 6,84 mmol) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,426 ml, 5,47 mmol). Se llevó la reacción a temperatura ambiental y se agitó durante 4 h. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó en EtOAc. Se lavó la disolución con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para proporcionar 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**LXIV**) como un sólido blanco (1,3 g, 4,37 mmol, rendimiento del 95,8%).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,36 - 1,44 (m, 9 H), 1,77 - 1,96 (m, 2 H), 2,88 - 3,12 (m, 1 H), 3,13 - 3,23 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,87 (s a, 1 H), 4,02 - 4,14 (m, 1 H), 4,79 - 5,00 (m, 2 H); ESIMS hallada para  $C_{19}H_{31}BFN_3O_4$   $m/z$  298,1 (M+H).

15

### Etapa 2

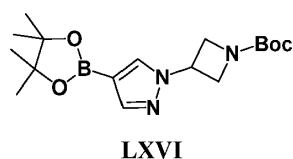
20

Se calentó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**LXI**) (0,2 g, 1,031 mmol), 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**LXIV**) (0,337 g, 1,134 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (0,470 g, 1,443 mmol) en DMF (4 ml) a 90°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0%→100%) para dar 3-fluoro-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**LXV**) como un aceite incoloro (210 mg, 0,531 mmol, rendimiento del 51,5%). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS hallada para  $C_{19}H_{31}BFN_3O_4$   $m/z$  396,2 (M+H).

25

30

Se preparó el siguiente producto intermedio según el procedimiento descrito en el esquema 7 anterior.



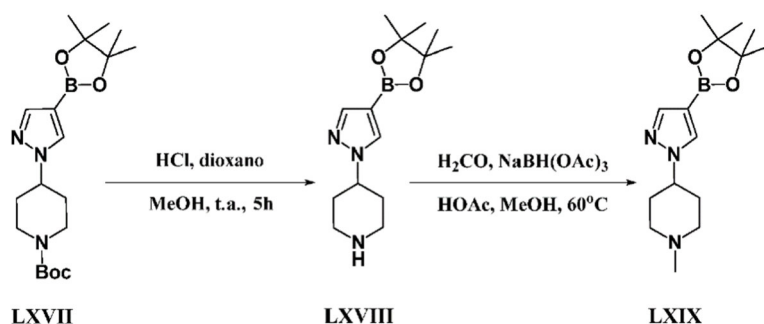
LXVI

35

3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**LXVI**): Aceite incoloro (1,7 g, 4,87 mmol, rendimiento del 94,6%). ESIMS hallada para  $C_{17}H_{28}BN_3O_4$   $m/z$  350,2 (M+H).

La preparación de la 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina intermedia (**LXIX**) se representa a continuación en el esquema 8.

40



Esquema 8

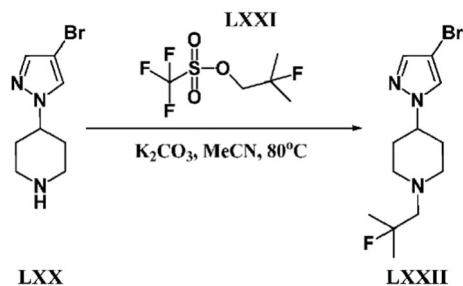
**Etapa 1**

5 A una disolución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**LXVII**) (2,5 g, 6,63 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HCl 4 M (4,97 ml, 19,88 mmol) en dioxano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la reacción, se resuspendió en  $\text{CHCl}_3$  y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con iPA al 20%/ $\text{CHCl}_3$  (2X). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para producir 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXVIII**).

**Etapa 2**

15 A una disolución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXVIII**) en MeOH (15 ml) se le añadieron formaldehído (0,493 ml, 6,63 mmol) y ácido acético (1,138 ml, 19,88 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,21 g, 19,88 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 h adicionales. Se enfrió la reacción y se extinguió con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado hasta pH7~8. Se extrajo la mezcla con  $\text{CHCl}_3$  (2 X) y se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para dar 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina (**LXIX**) como un sólido blanco (0,32 g, 1,099 mmol, rendimiento del 16,58%). ESIMS hallada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_2$   $m/z$  292,0 (M+H).

La preparación de la 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina intermedia (**LXXII**) se representa a continuación en el esquema 9.



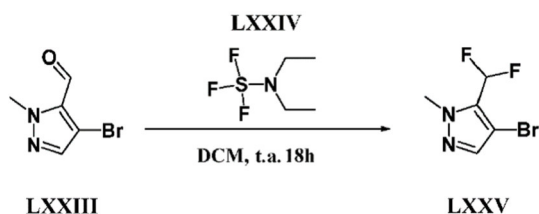
Esquema 9

**Etapa 1**

30 A una suspensión de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidina (0,5 g, 2,173 mmol) (**LXX**) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,901 g, 6,52 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (**LXXI**) (0,731 g, 3,26 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 15 h y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera; se secó, se filtró y se concentró para dar 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (**LXXII**) como un sólido blanquecino (0,65 g, 2,137 mmol, rendimiento del 98,3%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 (d,  $J=21,40$  Hz, 6 H), 1,89 - 1,96 (m, 4 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H), 2,46 (d,  $J=23,10$  Hz, 2 H), 2,96 (a d,  $J=12,35$  Hz, 2 H), 4,06 - 4,15 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrFN}_3$   $m/z$  306,1 (M+H).

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



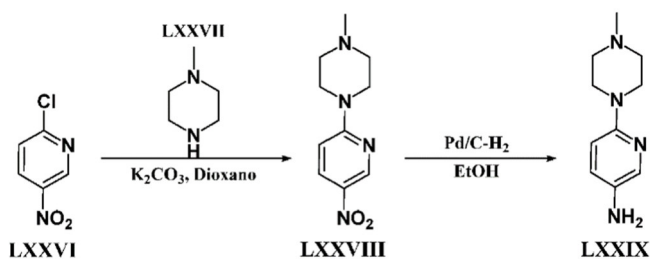


Esquema 10

### Etapa 1

5 A una disolución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (**LXXIII**) (0,5 g, 2,65 mmol) en DCM (10 ml), bajo atmósfera de  $N_2$ , se le añadió DAST (**LXXIV**) (0,874 ml, 6,61 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 18 h. La CL-EM mostró que se completó el material de partida y un nuevo producto con un tiempo de retención superior. Se trató cuidadosamente la mezcla de reacción con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se diluyó con DCM. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a vacío para obtener 4-bromo-5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol (**LXXV**) como un líquido marrón (0,125 g, 0,592 mmol, rendimiento del 22,39%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS hallada para  $C_5H_5BrF_2N_2$   $m/z$  211,1 (M+H).

15 La preparación de la 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina intermedia (**LXXIX**) se representa a continuación en el esquema 11.



Esquema 11

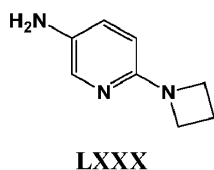
### Etapa 1

20 A una disolución de 2-cloro-5-nitropiridina (**LXXVI**) (3,17 g, 20,0 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (**LXXVII**) (4,00 g, 40,0 mmol) y carbonato de potasio. Se sometió la reacción a refluxo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se trató el residuo con agua y se sonicó, seguido por agitación durante 30 min. Se filtró el sólido, se lavó con agua fría y se secó para dar 1-metil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina (**LXXVIII**) como un sólido amarillo (3,85 g, 17,3 mmol, rendimiento del 86,6%). ESIMS hallada para  $C_{10}H_{14}N_4O_2$   $m/z$  223,1 (M+H).

### Etapa 2

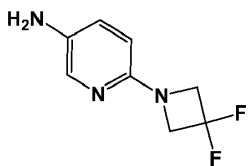
30 Se añadió el 10% de paladio sobre carbono (40 mg) a una disolución de 1-metil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina (**LXXVIII**) (3,80 g, 17,09 mmol) en EtOH (50,0 ml). Se evacuó el matraz y se substituyó por una atmósfera de hidrógeno. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 6 h bajo hidrógeno. Se filtró el catalizador a través de un lecho de Celite y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (**LXXIX**) como un aceite viscoso marrón que se solidificó a vacío (3,30 g, 17,1 mmol, cuantitativo). ESIMS hallada para  $C_{10}H_{16}N_4$   $m/z$  193,0 (M+H).

35 Se prepararon los siguientes productos intermedios según el procedimiento descrito en el esquema 11 anterior.



LXXX

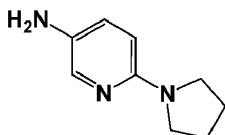
40 6-(Azetidin-1-il)piridin-3-amina (**LXXX**): Sólido de color burdeos (1,45 g, 9,70 mmol, rendimiento del 99,3%). ESIMS hallada para  $C_8H_{11}N_3$   $m/z$  149,0 (M+H).



LXXXI

6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)piridin-3-amina (**LXXXI**): Sólido morado (820 mg, 4,43 mmol, rendimiento del 89,9%). ESIMS hallada para  $C_8H_9F_2N_3$   $m/z$  186,0 (M+H).

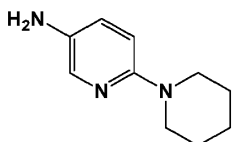
5



LXXXII

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

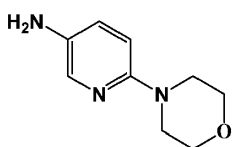
10



LXXXIII

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

15

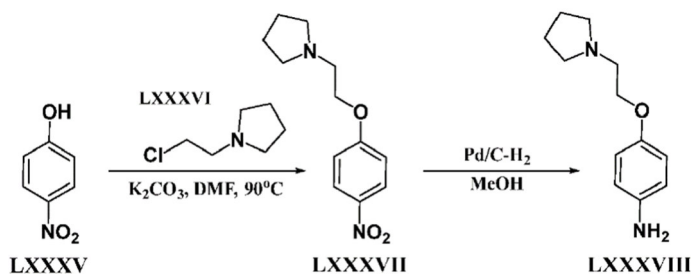


LXXXIV

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

20

La preparación de la 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina intermedia (**LXXXVIII**) se representa a continuación en el esquema 12.



25

Esquema 12

### Etapa 1

A una disolución de 4-nitrofenol (**LXXXV**) (2,8 g, 20,0 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió 1-(2-cloroetil)pirrolidina HCl (**LXXXVI**) (3,4 g, 20,0 mmol) y carbonato de potasio (8,3 g, 60 mmol). Se calentó la reacción a 90°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se extrajo el residuo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . Se concentró la fase orgánica. Se purificó el residuo sobre una columna de sílice ISCO (el 50% de

30

EtOAc/hexanos→el 100% de EtOAc) para proporcionar 1-(2-(4-nitrofenoxi)etil)pirrolidina (**LXXXVII**) como un sólido amarillo (0,65 g, 2,75 mmol, rendimiento del 13,8%). ESIMS hallada para  $C_{12}H_{16}N_2O_3$   $m/z$  237,1 (M+H).

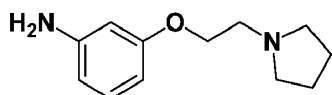
### Etapa 2

5

Se añadió el 10% de paladio sobre carbono (~7 mg) a una disolución de 1-(2-(4-nitrofenoxi)etil)pirrolidina (**LXXXVII**) (0,65 g, 2,75 mmol) en MeOH (10,0 ml). Se evacuó el matraz y se sustituyó por una atmósfera de hidrógeno. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche bajo hidrógeno. Se filtró el catalizador a través de un lecho de Celite y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina (**LXXXVIII**) como un aceite amarillo (500 mg, 2,42 mmol, rendimiento del 88,1%). ESIMS hallada para  $C_{12}H_{18}N_2O$   $m/z$  207,0 (M+H).

10

Se preparó el siguiente producto intermedio según el procedimiento descrito en el esquema 12 anterior.



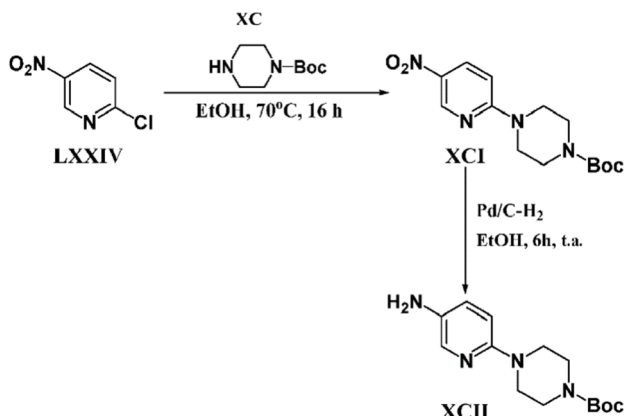
15

**LXXXIX**

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

20

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



Esquema 13

25

### Etapa 1

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

30

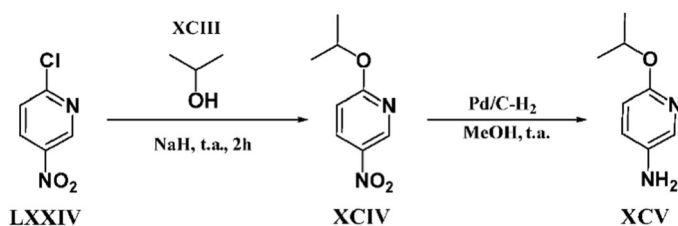
### Etapa 2

35

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

40

La preparación de la 6-isopropoxipiridin-3-amina intermedia (**XCIV**) se representa a continuación en el esquema 14.



Esquema 14

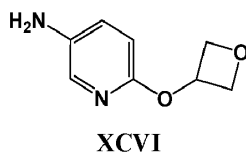
**Etapa 1**

5 A una suspensión de 2-cloro-5-nitropiridina (**LXXIV**) (1,58 g, 10,0 mmol) en isopropanol (**XCIII**) (20 ml) se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral) (800 mg, 20 mmol) en porciones. Se agitó la disolución bajo Ar a temperatura ambiente durante 2 h. Después se extinguió la reacción añadiendo una adición gota a gota de agua. Se concentró la disolución a vacío y se repartió el residuo entre  $\text{CHCl}_3$  y agua. Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con  $\text{CHCl}_3$ . Se lavaron las fases de  $\text{CHCl}_3$  combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre una columna de sílice (5:1 de EtOAc:hexano) para proporcionar 2-cloro-5-nitropiridina (**XCIV**) como un sólido amarillo (880 mg, 4,83 mmol, rendimiento del 48,3%).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,34 (d,  $J=6,5\text{Hz}$ , 6H), 5,38 (sep,  $J=6,5\text{Hz}$ , 1H), 6,96 (d,  $J=9,5\text{Hz}$ , 1H), 8,44 (dd,  $J=2,5\text{Hz}$ ,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 9,07 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H); ESIMS hallada para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$   $m/z$  183,1 (M+H).

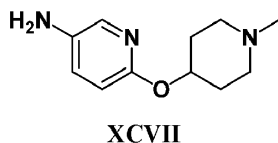
**Etapa 2**

15 La preparación de la 6-isopropoxipiridin-3-amina intermedia (**XCV**) se realizó siguiendo el procedimiento indicado en el esquema 11, etapa 2. Aceite marrón (735 mg, 4,83 mmol, rendimiento del 100%).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,21 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 6H), 4,68 (s, 2H), 5,01 (sep,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 6,45 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 6,97 (dd,  $J=2,5\text{Hz}$ ,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 7,48 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H); ESIMS hallada para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$   $m/z$  153,1 (M+H).

Se prepararon los siguientes productos intermedios según el procedimiento descrito en el esquema 14 anterior.

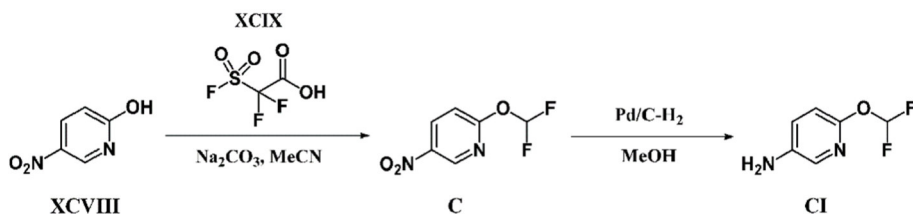


25 6-(Oxetan-3-iloxi)piridin-3-amina (**XCVI**): Sólido amarillo (1,69 g, 10,0 mmol, rendimiento del 100%).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 4,49 (dd,  $J=5,5\text{Hz}$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ , 2H), 4,75-4,85 (m, 4H), 5,38 (quin,  $J=5,5\text{Hz}$ , 1H), 6,60 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 7,02 (dd,  $J=2,5\text{Hz}$ ,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 7,42 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H); ESIMS hallada para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  167,0 (M+H).



30 6-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina (**XCVII**): Sólido de color gris claro (2,99 g, 14,4 mmol, rendimiento del 96,0%).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,58 (dtd,  $J=12,62$ , 9,19, 9,19, 3,84 Hz, 2H), 1,84 - 1,92 (m, 2H), 2,11 (a t,  $J=9,61$  Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,58 - 2,65 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,74 (tt,  $J=8,75$ , 4,15 Hz, 1H), 6,49 (d,  $J=8,51$  Hz, 1H), 6,97 (dd,  $J=8,78$ , 3,02 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J=2,74$  Hz, 1H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$   $m/z$  208,1 (M+H).

La preparación de la 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina intermedia (**CI**) se representa a continuación en el esquema 15.



Esquema 15

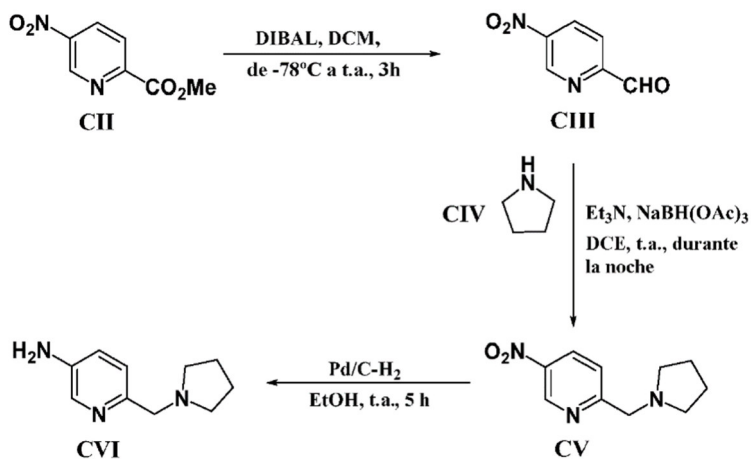
**Etapa 1**

A una disolución de 5-nitropiridin-2-ol (**XCVIII**) (1 g, 7,14 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0°C se le añadieron carbonato de sodio (1,513 g, 14,28 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (**XCIX**) (1,107 ml, 10,71 mmol). Se dejó agitar la reacción desde 0°C hasta temperatura ambiente a lo largo de 16 h. Se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice (0%→10% de EtOAc/hexano) para dar 2-(difluorometoxi)-5-nitropiridina (**C**) como un aceite de color marrón claro (1,01 g, 5,31 mmol, rendimiento del 74,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 7,36 (d, *J*=9,61 Hz, 1 H), 7,82 (t, *J*=71,70 Hz, 1 H), 8,70 (dd, *J*=9,06, 2,74 Hz, 1 H), 9,15 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 191,0 (M+H).

**Etapa 2**

La preparación de la 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina intermedia (**CI**) se realizó siguiendo el procedimiento indicado en el esquema 11, etapa 2. Aceite marrón (0,82 g, 5,12 mmol, rendimiento del 97,3%). ESIMS hallada para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O *m/z* 161,1 (M+H).

La preparación de la 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina intermedia (**CV**) se representa a continuación en el esquema 16.



Esquema 16

**Etapa 1**

A una suspensión de 5-nitropicolinato de metilo (**CII**) (1,282 g, 7,03 mmol) en DCM (25 ml) con agitación a -78°C bajo argón se le añadió lentamente DIBAL (1 M en tolueno) (9,14 ml, 9,14 mmol). Se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 h. Se añadió una disolución acuosa de tartrato de potasio y sodio, se diluyó adicionalmente con agua y DCM. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante otros 30 min antes de separarse la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa 2x DCM, se combinó con la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para producir 5-nitropicolinaldehído (**CIII**) como un aceite marrón (0,64 g, 4,2 mmol, rendimiento del 60%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,17 (d, *J*=9Hz, 1H), 8,81 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 9,56 (d, *J*=2Hz, 1H), 10,08 (s, 1H).

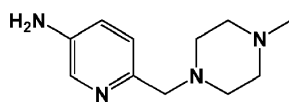
**Etapa 2**

La preparación de 5-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina (**CV**) se realizó siguiendo el procedimiento indicado en el esquema 21, etapa 1. Aceite morado (0,41 g, 1,98 mmol, rendimiento del 86%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,28 (d, *J*=3Hz, 1H), 8,56 (dd, *J*=11Hz, 3Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=11Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,53-2,50 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 4H).

**Etapa 3**

La preparación de la 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina intermedia (**CVI**) se realizó siguiendo el procedimiento indicado en el esquema 11, etapa 2. Aceite de color marrón oscuro (0,35 g, 1,97 mmol, cuantitativo). ESIMS hallada para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 178 (M+H).

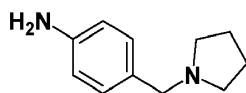
Se prepararon los siguientes productos intermedios según el procedimiento descrito en el esquema 16 anterior.



CVII

6-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-amina (**CVII**): Aceite marrón (120 mg, 0,58 mmol, rendimiento del 100%). ESIMS hallada para  $C_{11}H_{18}N_4$   $m/z$  207,0 (M+H).

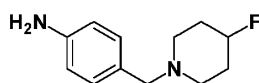
5



CVIII

4-(Pirrolidin-1-ilmetil)anilina (**CVIII**): Aceite de color marrón claro (1,64 g, 9,30 mmol, rendimiento del 101%). ESIMS hallada para  $C_{11}H_{16}N_2$   $m/z$  177,1 (M+H).

10

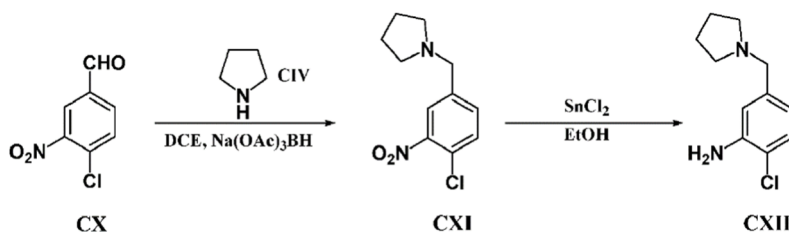


CIX

4-((4-Fluoropiperidin-1-il)metil)anilina (**CIX**): Aceite de color marrón claro (0,78 g, 3,75 mmol, rendimiento del 74,4%). ESIMS hallada para  $C_{12}H_{17}FN_2$   $m/z$  209,1 (M+H).

15

La preparación de la 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina intermedia (**CXII**) se representa a continuación en el esquema 17.



Esquema 17

20

### Etapa 1

A una disolución con agitación de 4-cloro-3-nitrobenzaldeído (**CX**) (1,5 g, 8,08 mmol) en DCE (40 ml) se le añadió pirrolidina (**CIV**) (0,664 ml, 8,08 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,43 g, 16,17 mmol) en porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se extinguió la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., se diluyó con DCM, se separó la fase orgánica y se lavó secuencialmente con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat.,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaCl}$  ac. sat. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante columna en gel de sílice (el 100% de hexanos→hexanos:EtOAc 2,5:1) para obtener 1-(4-cloro-3-nitrobenzyl)pirrolidina (**CXI**) (1,39 g, 5,78 mmol, rendimiento del 71,4%). ESIMS hallada para  $C_{11}H_{13}ClN_2O_2$   $m/z$  241,0 (M+H).

30

### Etapa 2

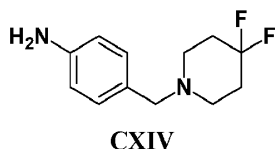
Se calentó una mezcla de 1-(4-cloro-3-nitrobenzyl)pirrolidina (**CXI**) (1,39 g, 5,78 mmol) y cloruro de estaño (II) (5,48 g, 28,9 mmol) en EtOH (30 ml) a reflujo durante la noche. Se concentraron los disolventes a vacío, se llevó el residuo a agua, se basificó con  $\text{NaOH}$  1 N y se extrajo con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con agua,  $\text{NaCl}$  ac. sat., se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se secó a alto vacío para obtener 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (**CXII**) (0,61 g, 2,90 mmol, rendimiento del 50,1%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS hallada para  $C_{11}H_{15}ClN_2$   $m/z$  211,0 (M+H).

40

Se prepararon los siguientes productos intermedios según el procedimiento descrito en el esquema 17 anterior.

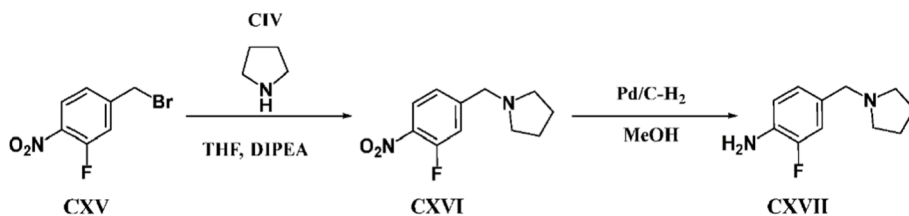


4-((3-Fluoroazetidín-1-il)metil)anilina (**CXIII**): Aceite marrón (226 mg, 1,254 mmol, rendimiento del 23,96%). ESIMS hallada para  $C_{10}H_{13}FN_2$   $m/z$  181,0 (M+H).



4-((4,4-Difluoropiperidín-1-il)metil)anilina (**CXIV**): Aceite marrón (0,16 g, 0,707 mmol, rendimiento del 12,33%).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,91 (ddd,  $J=19,90, 14, 13, 5,76$  Hz, 4 H), 2,41 (s a, 4 H), 3,33 (s, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 6,50 (d,  $J=8,23$  Hz, 2 H), 6,92 (d,  $J=8,23$  Hz, 2 H); ESIMS hallada para  $C_{12}H_{16}F_2N_2$   $m/z$  227,1 (M+H).

La preparación de la 2-fluoro-4-(pirrolidín-1-ilmetil)anilina intermedia (**CXVII**) se representa a continuación en el esquema 18.



Esquema 18

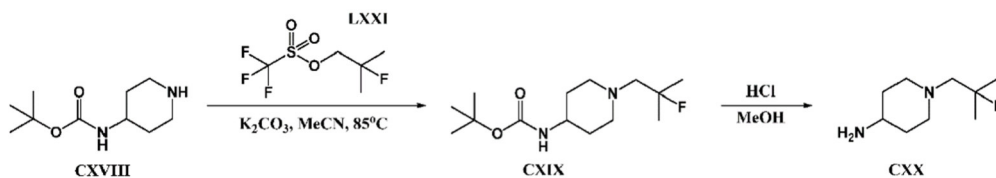
### Etapa 1

A una disolución de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-nitrobenzene (**CXV**) (0,404 g, 1,726 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DIPEA (0,452 ml, 2,59 mmol) a 0°C. Se añadió lentamente pirrolidina (**CIV**) (0,157 ml, 1,899 mmol) en THF (5 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó mediante columna en gel de sílice (50%→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1-(3-fluoro-4-nitrobenzil)pirrolidina (**CXVI**) como un aceite amarillo (0,220 g, 0,981 mmol, rendimiento del 56,8%). ESIMS hallada para  $C_{11}H_{13}FN_2O_2$   $m/z$  225,1 (M+H).

### Etapa 2

La preparación de la 2-fluoro-4-(pirrolidín-1-ilmetil)anilina intermedia (**CXVII**) se realizó siguiendo el procedimiento indicado en el esquema 11, etapa 2. Aceite de color ámbar (0,212 g, 1,091 mmol, rendimiento del 100%). ESIMS hallada para  $C_{11}H_{15}FN_2$   $m/z$  195 (M+H).

La preparación de la 1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidín-4-amina intermedia (**CXX**) se representa a continuación en el esquema 19.



Esquema 19

### Etapa 1

Se calentó una mezcla de piperidín-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (**CXVIII**) (50,0 g, 250 mmol), trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (**LXXI**) (84 g, 374 mmol) y carbonato de potasio (69,0 g, 499 mmol) en acetonitrilo (480 ml) hasta 85°C durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío, se repartió el residuo entre EtOAc/agua, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos para obtener 1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidín-4-

il)carbamato de *terc*-butilo (**CXIX**) (72,9 g, 266 mmol, rendimiento del 106%) como un sólido de color amarillo-blanco. ESIMS hallada para  $C_{14}H_{27}FN_2O_2$   $m/z$  274,9 (M+H).

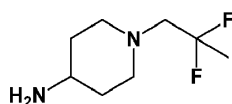
### Etapa 2

5

Se añadió (1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (**CXIX**) (68,5 g, 250 mmol) a una disolución de ácido clorhídrico 12 N en MeOH (41,6 ml, 499 mmol). Se tapó la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a alto vacío para recuperar un rendimiento cuantitativo de 1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-amina (**CXX**), 2HCl (62,1 g, 251 mmol, rendimiento del 101%). Se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS hallada para  $C_9H_{19}FN_2$   $m/z$  175,1 (M+H).

10

Se preparó el siguiente producto intermedio según el procedimiento descrito en el esquema 19 anterior.



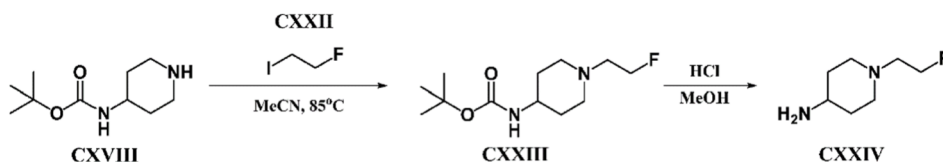
CXXI

15

1-(2,2-Difluoropropil)piperidin-4-amina (**CXXI**): Aceite marrón (1,685 g, 6,71 mmol, rendimiento del 74,7%). ESIMS hallada para  $C_8H_{16}F_2N_2$   $m/z$  179,1 (M+H).

La preparación de la 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-amina intermedia (**CXXIV**) se representa a continuación en el esquema 20.

20



Esquema 20

### Etapa 1

25

Se calentó una mezcla de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (**CXVIII**) (959 mg, 4,79 mmol), 1-fluoro-2-yodoetano (**CXXII**) (1,0 g, 5,75 mmol) y carbonato de potasio (3,32 g, 23,95 mmol) en acetonitrilo (20 ml) hasta 85°C durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío, se repartió el residuo entre EtOAc/agua, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos para obtener (1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (**CXXIII**) (1,24 g, 5,0 mmol, rendimiento del 105%) como un sólido de color amarillo-blanco. ESIMS hallada para  $C_{12}H_{23}FN_2O_2$   $m/z$  247,0 (M+H).

30

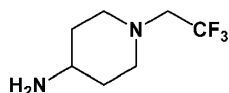
### Etapa 2

35

Se añadió (1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (**CXXIII**) (1,24 g, 4,79 mmol) a una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml, 40 mmol). Se tapó la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a alto vacío para recuperar un rendimiento cuantitativo de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-amina\*2HCl (**CXXIV**)(1,2 g, 5,47 mmol, rendimiento del 114%). Se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS hallada para  $C_7H_{15}FN_2$   $m/z$  147,0 (M+H).

40

Se prepararon los siguientes productos intermedios según el procedimiento descrito en el esquema 20 anterior.

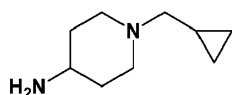


CXXV

45

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

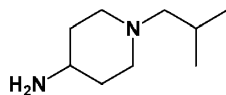




CXXVI

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

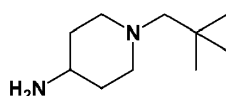
5



CXXVII

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

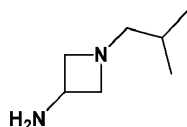
10



CXXVIII

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

15

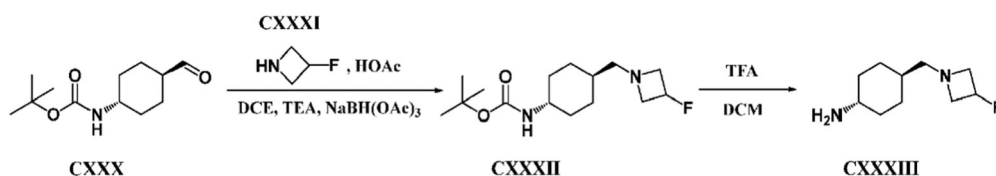


CXXIX

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

20

La preparación de la (1*r*,4*r*)-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexan-1-amina intermedia (**CXXXIII**) se representa a continuación en el esquema 21.



Esquema 21

25

### Etapa 1

A una disolución de trans-4-formilciclohexil-carbamato de *tert*-butilo (**CXXX**) (2,0 g, 8,8 mmol) en DCE (50 ml) se le añadió 3-fluoroazetidina, HCl (**CXXXI**) (1,227 g, 11,0 mmol) [previamente tratada con HOAc (1,511 ml, 26,4 mmol)] seguido por la adición de trietilamina (1,533 ml, 11,0 mmol). Después de 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,73 g, 17,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, agua y disolución de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se concentraron los disolventes a vacío para proporcionar el trans-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil) ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo en bruto (**CXXXII**) como un sólido blanco (2,091 g, 7,3 mmol, rendimiento del 83,0%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,79 - 0,91 (m, 1 H), 1,02 - 1,14 (m, 1 H), 1,37 (d,  $J=3,84$  Hz, 12 H), 1,41 (a d,  $J=4,94$  Hz, 2 H), 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 2,24 (d,  $J=6,86$  Hz, 1 H), 2,31 (a d,  $J=4,67$  Hz, 1 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,10 (s a, 1 H), 3,40 (s a, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 2 H), 5,10 (dsxt,  $J=58,00$ , 5,20 Hz, 1 H); ESIMS hallada para  $C_{15}H_{27}FN_2O_2$   $m/z$  287,2 (M+H).

35

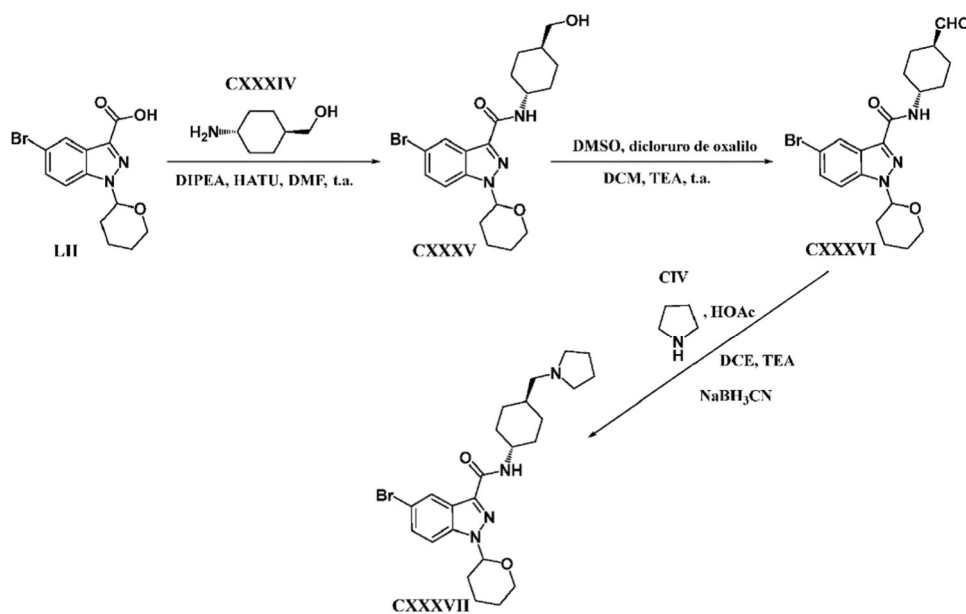
### Etapa 2

A una disolución de trans-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexil) carbamato de *tert*-butilo (**CXXXII**) (0,859 g, 3 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (6 ml, 78 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentraron los disolventes a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se usó la (1*r*,4*r*)-4-((3-fluoroazetidin-1-

40

il)metil)ciclohexan-1-amina en bruto (**CXXXIII**) para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS hallada para  $C_{10}H_{19}FN_2$   $m/z$  187,1 (M+H).

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



Esquema 22

### Etapa 1

10

A una disolución de *trans*-4-aminociclohexil-metanol (**CXXXIV**) (1,0 g, 6,04 mmol) y HATU (2,78 g, 7,30 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DIPEA (4,03 ml, 23,07 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min. Después, se añadió ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**LII**) (2,5 g, 7,69 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. La CL-EM de la mezcla mostró que casi se completó el material de partida. Se concentraron los disolventes a vacío, se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando (90→100% de EtOAc/hexanos) para obtener 5-bromo-N-*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXV**) como un sólido blanco (2,06 g, 4,72 mmol, rendimiento del 61,4%). ESIMS hallada para  $C_{20}H_{26}BrN_3O_3$   $m/z$  438,1 (M+H).

15

20

### Etapa 2

A una disolución de DMSO (0,464 ml, 6,53 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente bajo Ar se le añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (0,285 ml, 3,27 mmol) en DCM (3,00 ml). Después de 15 min, se añadió 5-bromo-N-*trans*-4-(hidroximetil) ciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXV**) (0,95 g, 2,177 mmol) en DCM (5,00 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió trietilamina (0,910 ml, 6,53 mmol) gota a gota y se continuó agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. La CL-EM mostró la conversión completa del material de partida en el producto. Se diluyó la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O y DCM, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron los disolventes a vacío para obtener *trans*-5-bromo-N-(4-formilciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXVI**) como un sólido hinchado blanco (0,875 g, 2,015 mmol, rendimiento del 93%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS hallada para  $C_{20}H_{24}BrN_3O_3$   $m/z$  434,1 (M+H).

25

30

### Etapa 3

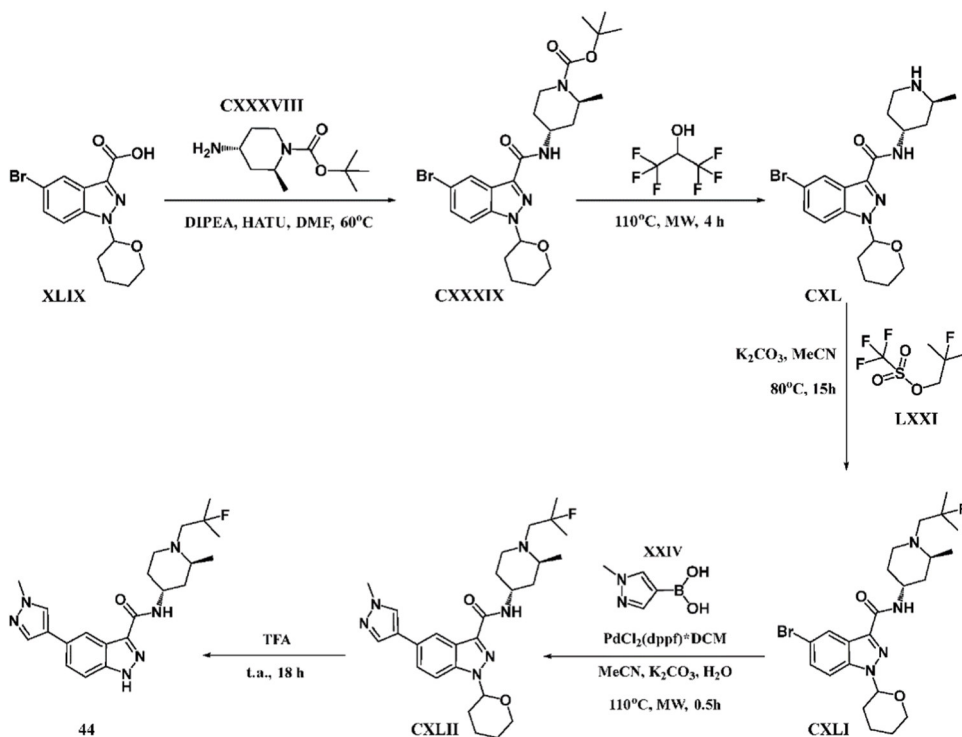
A una disolución de *trans*-5-bromo-N-(4-formilciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXXXVI**) (0,434 g, 1 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió pirrolidina (**CIV**) (0,249 ml, 3,0 mmol) seguido por la adición de ácido acético (0,286 g, 5,0 mmol). Después de 15 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,126 g, 2,0 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y disolución de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron los disolventes a vacío para producir la *trans*-5-bromo-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida en bruto (**CXXXVII**) como un sólido gomoso (0,489 g, 1,0 mmol, rendimiento del 100%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS hallada para  $C_{24}H_{33}BrN_4O_2$   $m/z$  489,2 (M+H).

35

40

**Ejemplo 1.**

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

**Esquema 23****Etapa 1**

10

A una disolución de ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**XLIX**) (0,745 g, 2,29 mmol) y HATU (0,827 g, 2,176 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIPEA (0,80 ml, 4,58 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min. Después, se añadió 4-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *trans-tert*-butilo (**CXXXVIII**) (0,5 g, 2,33 mmol) y se calentó la mezcla hasta 60°C durante 4 h. La CL-EM de la mezcla mostró que casi se completó el material de partida. Se concentraron los disolventes a vacío, se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (0→50% de EtOAc/hexanos) para obtener 4-(5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamido)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *trans-tert*-butilo (**CXXXIX**) como un sólido blanco (1,194 g, 2,290 mmol, rendimiento del 100%). ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> *m/z* 544,4 (M+Na).

15

20

**Etapa 2**

25

Se calentó una disolución de 4-(5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamido)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *trans-tert*-butilo (**CXXXIX**) (1,19 g, 2,282 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (10 ml, 2,282 mmol) hasta 110°C durante 4 h con irradiación de microondas. Se concentraron los disolventes y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (0→30% de NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH/CHCl<sub>3</sub>) para obtener 5-bromo-N-((2S,4R)-2-metilpiperidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXL**) como un sólido blanco (0,576 g, 1,367 mmol, rendimiento del 59,9%). ESIMS hallada para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 422,2 (M+H).

30

**Etapa 3**

35

A una disolución de *trans*-5-bromo-2-metilpiperidin-4-il-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXL**) (0,576 g, 1,367 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,567 g, 4,10 mmol) seguido por la adición de trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (**LXXI**) (0,383 g, 1,709 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 15 h. Se concentraron los disolventes, se repartió el residuo entre EtOAc y agua, se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se eliminaron los disolventes a vacío y se secó a alto vacío para obtener 5-bromo-N-((2S,4R)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-

indazol-3-carboxamida (**CXLI**) (0,67 g, 1,352 mmol, rendimiento del 98,9%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación. ESIMS hallada para  $C_{23}H_{32}BrFN_4O_2$   $m/z$  496,2 (M+1).

#### Etapa 4

5

A una disolución de *trans*-5-bromo-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLI**) (0,22 g, 0,444 mmol), ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (**XXIV**) (0,084 g, 0,666 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (0,018 g, 0,022 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadió una disolución 2 M de carbonato de potasio (0,666 ml, 1,332 mmol) y se burbujeó N<sub>2</sub> en la mezcla durante 10 min. Después se calentó la mezcla hasta 110°C durante 0,5 h con irradiación de microondas. Se enfrió la mezcla, se separó la fase orgánica, se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (0→70% de EtOAc/hexanos) para obtener N-((2S,4R)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLII**) como un sólido blanco (0,1 g, 0,201 mmol, rendimiento del 45,3%). ESIMS hallada para  $C_{27}H_{37}FN_6O_2$   $m/z$  497,3 (M+1).

10

#### Etapa 5

15

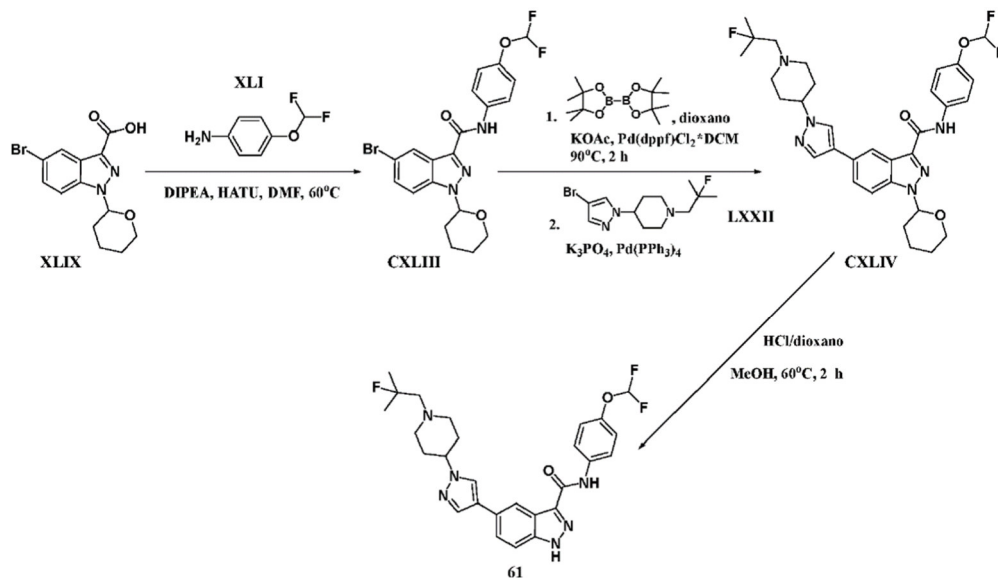
A una disolución de *trans*-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**CXLII**) (0,1 g, 0,201 mmol) en DCM (0,75 ml) se le añadió TFA (0,776 ml, 10,07 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminaron los disolventes a vacío, se trató el residuo con NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH, se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó el producto en bruto mediante CCF preparativa usando el 6% de NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH/CHCl<sub>3</sub> para obtener N-((2S,4R)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-metilpiperidin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**44**) como un sólido blanquecino (0,035 g, 0,085 mmol, rendimiento del 42,1%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,05 (3 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,30 (6 H, dd, *J*=21,40, 4,70 Hz), 1,61 (1 H, a d, *J*=12,62 Hz), 1,64 - 1,75 (2 H, m), 1,81 - 1,90 (1 H, m), 2,51 - 2,56 (2 H, m), 2,59 - 2,66 (1 H, m), 2,72 - 2,80 (1 H, m), 3,02 (1 H, a d, *J*=6,31 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,08 - 4,21 (1 H, m), 7,56 - 7,65 (2 H, m), 7,83 (1 H, s), 7,97 (1 H, a d, *J*=7,96 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 13,49 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $C_{22}H_{29}FN_6O$   $m/z$  413,3 (M+1).

20

25

#### Ejemplo 2.

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



Esquema 24

#### Etapa 1

35

A una disolución de ácido 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico (**XLIX**) (1 g, 3,08 mmol), 4-(difluorometoxi)anilina (**XLI**) (0,420 ml, 3,38 mmol) y HATU (1,286 g, 3,38 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1,343 ml, 7,69 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 2 h. Después se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se trituró el producto en bruto en MeOH y se filtró el sólido resultante para dar 5-bromo-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida como un sólido blanco (**CXLIII**) (1,26 g, 2,70 mmol, rendimiento del 88%). ESIMS hallada para  $C_{20}H_{18}BrF_2N_3O_3$   $m/z$  466,1 (M+H).

40

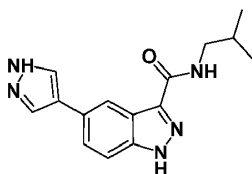
**Etapa 2-3**

A una disolución de 5-bromo-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXLIII) (100 mg, 0,214 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (65,4 mg, 0,257 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron acetato de potasio (63,1 mg, 0,643 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (17,51 mg, 0,021 mmol). Se burbujeó la mezcla con nitrógeno y se selló la reacción y se calentó a 90°C durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (LXXII) (71,8 mg, 0,236 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 M en agua) (0,268 ml, 0,536 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24,78 mg, 0,021 mmol). Se burbujeó la mezcla con nitrógeno y se calentó la reacción en un tubo sellado a 90°C durante 6 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice (0%→90% de EtOAc/hexanos) para dar N-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXLIV) como una espuma blanca (41 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 31,3%). ESIMS hallada para C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 611,3 (M+H).

**Etapa 4**

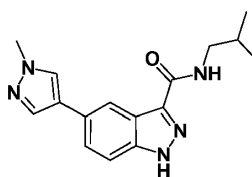
A una disolución de N-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (CXLIV) (40 mg, 0,066 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl (0,164 ml, 0,655 mmol) (4 M en dioxano). Se calentó la mezcla a 60°C durante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

Se prepararon los siguientes compuestos según los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2 anteriores.

**1**

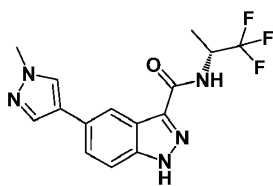
N-Isobutil-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **1**.

Sólido blanco (45,5 mg, 0,161 mmol, rendimiento del 25,9%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,86 Hz, 6 H), 1,90 (dquin, *J*=13,45, 6,72, 6,72, 6,72, 6,72 Hz, 1 H), 3,14 (t, *J*=6,59 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 8,28 - 8,33 (m, 2 H), 12,92 (s a, 1 H), 13,47 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 284,2 (M+1).

**2**

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

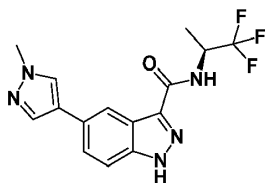
Sólido blanco (25,5 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 14,87%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,59 Hz, 6 H), 1,90 (dquin, *J*=13,62, 6,75, 6,75, 6,75, 6,75 Hz, 1 H), 3,14 (t, *J*=6,59 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,57 - 7,60 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,30 (a t, *J*=6,04 Hz, 1 H), 13,48 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 298,2 (M+1).



3

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

- 5 Sólido blanco (27,6 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 26,5%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,41 (d,  $J=7,14$  Hz, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,85 - 4,96 (m, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,86 (d,  $J=9,06$  Hz, 1 H), 13,69 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$   $m/z$  338,1 (M+1).



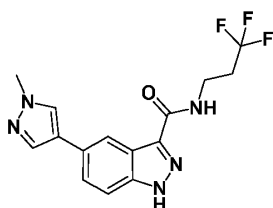
4

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

10

- Sólido blanco (35,5 mg, 0,105 mmol, rendimiento del 34,4%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,41 (d,  $J=7,14$  Hz, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,90 (dq,  $J=15,75, 7,83$  Hz, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,85 (d,  $J=9,06$  Hz, 1 H), 13,67 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$   $m/z$  338,1 (M+1).

15

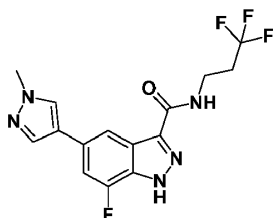


5

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

20

- Sólido blanco (34,2 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 31,7%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,54 - 2,66 (m, 2 H), 3,56 (c,  $J=6,86$  Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,57 (t,  $J=5,90$  Hz, 1 H), 13,57 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$   $m/z$  338,1 (M+1).



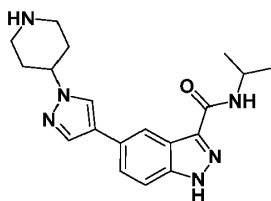
6

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

25

- Sólido blanco (47 mg, 0,132 mmol, rendimiento del 45,4%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,54 - 2,66 (2 H, m), 3,56 (2 H, c,  $J=6,77$  Hz), 3,87 (3 H, s), 7,55 (1 H, dd,  $J=12,62, 1,10$  Hz), 7,89 (1 H, s), 8,09 (1 H, d,  $J=0,82$  Hz), 8,22 (1 H, s), 8,67 (1 H, t,  $J=5,90$  Hz), 14,14 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $m/z$  356,1 (M+1).

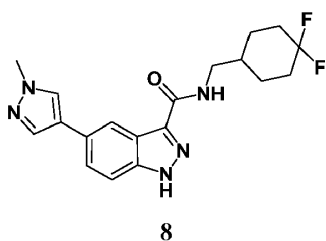
30



7

5 N-Isopropil-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 7.

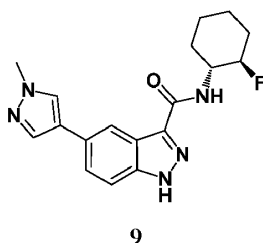
Sólido blanco (289 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 41,2%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,21 (d,  $J=6,59$  Hz, 6 H), 1,83 (qd,  $J=12,03$ , 3,98 Hz, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,60 (a t,  $J=11,25$  Hz, 2 H), 3,05 (a d,  $J=12,35$  Hz, 2 H), 4,13 - 4,26 (m, 2 H), 7,55 -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



8

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

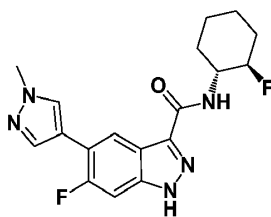
Sólido blanco (14,4 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 11,61%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,18 - 1,30 (m, 2 H), 1,70 - 1,86 (m, 5 H), 2,01 (a d,  $J=9,33$  Hz, 2 H), 3,23 (t,  $J=6,45$  Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,26 (d,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



9

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

Sólido blanco (28 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 35,6%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,20 - 1,35 (m, 2 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 1,65 (a d,  $J=10,98$  Hz, 1 H), 1,74 (a d,  $J=9,06$  Hz, 1 H), 1,81 - 1,89 (m, 1 H), 2,07 - 2,16 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,98 - 4,09 (m, 1 H), 4,53 - 4,71 (m, 1 H), 7,61 (qd,  $J=8,55$ , 1,23 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,26 (d,  $J=0,82$  Hz, 1 H), 8,39 (d,  $J=9,06$  Hz, 1 H), 13,54 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$   $m/z$  342,1 (M+1).

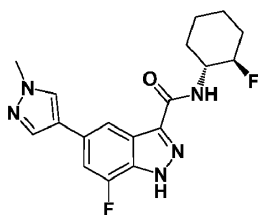


10

30 6-Fluoro-N-((1R,2R)-2-fluorociclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 10.

35 Sólido de color marrón claro (15 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 24,68%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,18 - 1,35 (2 H, m), 1,41 - 1,53 (2 H, m), 1,65 (1 H, a d,  $J=10,70$  Hz), 1,73 (1 H, a d,  $J=9,33$  Hz), 1,84 (1 H, a d,  $J=9,88$  Hz), 2,08 - 2,16 (1 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,97 - 4,08 (1 H, m), 4,61 (1 H, dtd,  $J=50,30$ , 10,20, 4,10 Hz), 7,50 (1 H, d,  $J=11,25$  Hz), 7,81

(1 H, s), 8,12 (1 H, d,  $J=2,20$  Hz), 8,34 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 8,47 (1 H, d,  $J=8,78$  Hz), 13,63 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $C_{18}H_{19}F_2N_5O$   $m/z$  360,2 (M+1).



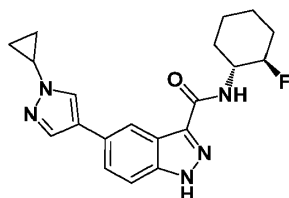
11

5

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

Sólido blanco (61 mg, 0,170 mmol, rendimiento del 58,4%).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,20 - 1,35 (2 H, m), 1,42 - 1,54 (2 H, m), 1,65 (1 H, a d,  $J=11,25$  Hz), 1,74 (1 H, a d,  $J=9,33$  Hz), 1,85 (1 H, a d,  $J=9,33$  Hz), 2,12 (1 H, a d,  $J=4,39$  Hz), 3,87 (3 H, s), 3,97 - 4,09 (1 H, m), 4,62 (1 H, dtd,  $J=50,00$ , 10,20, 4,20 Hz), 7,54 (1 H, dd,  $J=12,35$ , 0,82 Hz), 7,88 (1 H, s), 8,09 (1 H, d,  $J=0,82$  Hz), 8,20 (1 H, s), 8,51 (1 H, d,  $J=8,78$  Hz), 14,10 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $C_{18}H_{19}F_2N_5O$   $m/z$  360,1 (M+1).

10



15

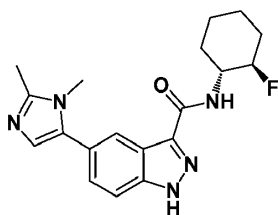
12

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

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

20

25



13

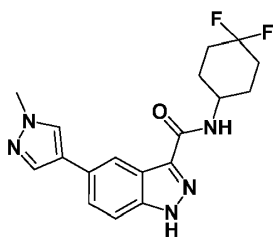
5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-((1R,2R)-2-fluorociclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida **13**.

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

30

35

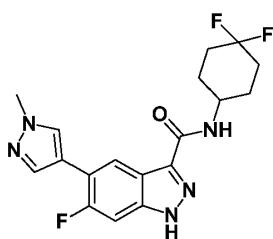




14

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

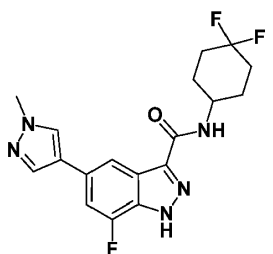
- 5 Sólido blanco (2,26 g, 6,29 mmol, 43,9%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,89 (a d, *J*=13,72 Hz, 2 H), 1,92 - 2,12 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,29 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H), 13,52 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 360,1 (M+1).



15

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

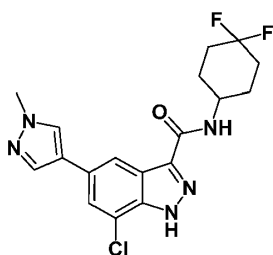
- 15 Sólido blanco (54 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 48,9%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,68 - 1,81 (2 H, m), 1,88 (2 H, a d, *J*=14,55 Hz), 1,91 - 2,13 (4 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,98 - 4,09 (1 H, m), 7,50 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,28 - 8,34 (1 H, m), 8,37 (1 H, d, *J*=7,96 Hz), 13,60 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 378,1 (M+1).



16

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

- 25 Sólido blanco (64 mg, 0,170 mmol, rendimiento del 58,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,70 - 1,81 (2 H, m), 1,88 (2 H, a d, *J*=14,82 Hz), 1,91 - 2,12 (4 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,99 - 4,09 (1 H, m), 7,53 (1 H, d, *J*=12,62 Hz), 7,88 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 8,41 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 14,08 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 378,1 (M+1).

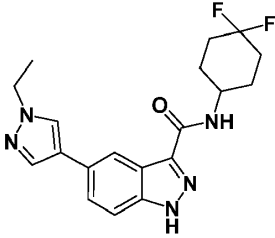


17

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

Sólido blanco (44 mg, 0,112 mmol, rendimiento del 59,3%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,71 - 1,81 (2 H, m), 1,89 (2 H, a d, *J*=14,82 Hz), 1,92 - 2,12 (4 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,99 - 4,09 (1 H, m), 7,77 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 7,89 (1 H, s), 8,20 - 8,23 (2 H, m), 8,39 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 13,98 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 394,1 (M+1).

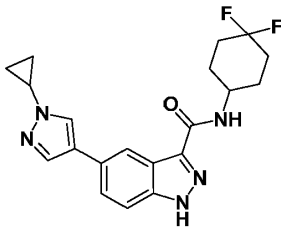
5



18

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

10 Sólido blanco (52 mg, 0,139 mmol, rendimiento del 49,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,42 (3 H, t, *J*=7,27 Hz), 1,70 - 1,81 (2 H, m), 1,89 (2 H, a d, *J*=14,00 Hz), 1,91 - 2,12 (4 H, m), 3,99 - 4,09 (1 H, m), 4,16 (2 H, c, *J*=7,14 Hz), 7,56 - 7,61 (1 H, m), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,84 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 13,51 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 374,1 (M+1).

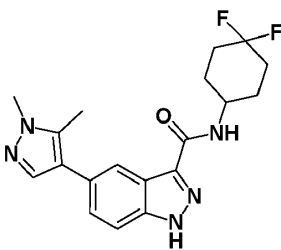


19

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

20 Sólido blanco (78 mg, 0,202 mmol, rendimiento del 55,9%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,95 - 1,01 (2 H, m), 1,08 - 1,13 (2 H, m), 1,69 - 1,80 (2 H, m), 1,89 (2 H, a d, *J*=14,55 Hz), 1,91 - 2,13 (4 H, m), 3,75 (1 H, tt, *J*=7,44, 3,81 Hz), 3,98 - 4,09 (1 H, m), 7,55 - 7,60 (1 H, m), 7,63 - 7,67 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, *J*=7,96 Hz), 13,51 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 386,1 (M+1).

20



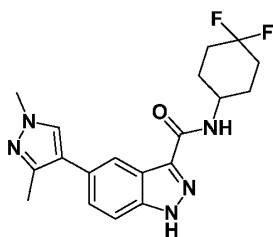
20

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

25

30 Sólido blanco (25,4 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 44,5%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,88 (a d, *J*=14,27 Hz, 2 H), 1,91 - 2,12 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 7,46 (dd, *J*=8,78, 1,65 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,63 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,31 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H), 13,56 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 374,2 (M+1).

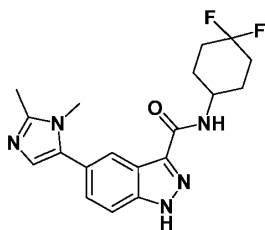
30



21

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

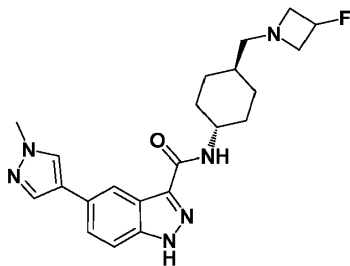
- 5 Sólido blanco (25,4 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 41,5%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,88 (a d, *J*=14,00 Hz, 2 H), 1,91 - 2,11 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 7,48 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,17 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H), 13,54 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 374,2 (M+1).



22

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

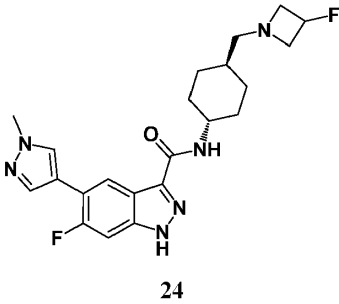
- 15 Sólido blanco (88 mg, 0,236 mmol, rendimiento del 53,9%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,88 (a d, *J*=14,00 Hz, 2 H), 1,91 - 2,13 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,98 - 4,10 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,46 (dd, *J*=8,78, 1,65 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H), 13,66 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 374,2 (M+1).



23

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

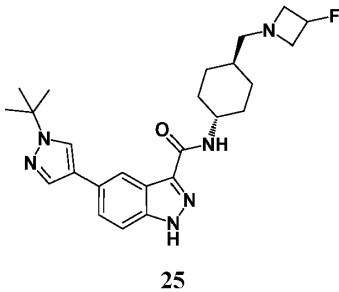
- 25 Sólido blanquecino (37 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 28,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,93 - 1,04 (2 H, m), 1,23 (1 H, s a), 1,34 - 1,45 (2 H, m), 1,46 - 1,61 (1 H, m), 1,77 (2 H, a d, *J*=11,53 Hz), 1,85 (2 H, a d, *J*=9,88 Hz), 2,31 (1 H, s a), 2,96 - 3,14 (2 H, m), 3,56 (2 H, s a), 3,72 - 3,83 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 5,03 - 5,22 (1 H, m), 7,55 - 7,64 (2 H, m), 7,82 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,01 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,12 - 8,15 (1 H, m), 8,25 (1 H, s), 13,47 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 411,3 (M+1).



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

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

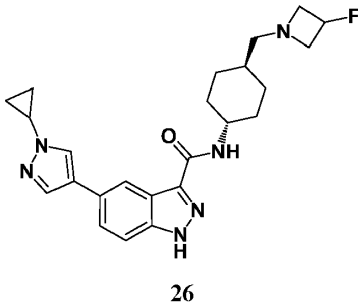
10



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

- 15 Sólido blanco (39 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 66,1%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,93 - 1,03 (2 H, m), 1,18 - 1,28 (2 H, m), 1,35 - 1,53 (3 H, m), 1,57 (9 H, s), 1,78 (1 H, a d, *J*=11,80 Hz), 1,86 (1 H, a d, *J*=9,61 Hz), 2,29 (2 H, d, *J*=6,86 Hz), 2,98 - 3,08 (2 H, m), 3,50 - 3,59 (2 H, m), 3,72 - 3,82 (1 H, m), 5,12 (1 H, dquin, *J*=58,00, 4,90, 4,90, 4,90 Hz), 7,57 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,84 (1 H, s), 8,00 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 8,24 - 8,27 (1 H, m), 8,29 (1 H, s), 13,45 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 453,3 (M+1).

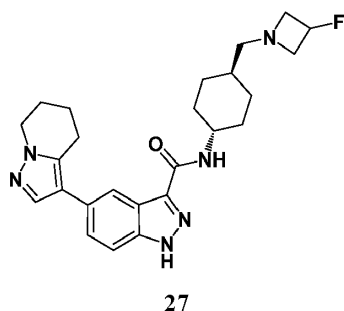
20



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

- 25 Sólido blanco (76 mg, 0,174 mmol, rendimiento del 63,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,96 - 1,01 (3 H, m), 1,08 - 1,14 (2 H, m), 1,23 (1 H, s a), 1,35 - 1,60 (4 H, m), 1,68 (1 H, a d, *J*=11,25 Hz), 1,77 (1 H, a d, *J*=11,53 Hz), 1,85 (1 H, a d, *J*=10,43 Hz), 2,29 (1 H, d, *J*=6,86 Hz), 2,42 (1 H, a d, *J*=5,76 Hz), 2,98 - 3,07 (2 H, m), 3,50 - 3,59 (2 H, m), 3,75 (1 H, tt, *J*=7,34, 3,77 Hz), 3,97 (1 H, a d, *J*=4,12 Hz), 5,03 - 5,22 (1 H, m), 7,55 - 7,60 (1 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,82 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,23 (1 H, d, *J*=3,02 Hz), 8,26 (1 H, s a), 13,48 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 437,2 (M+1).

30

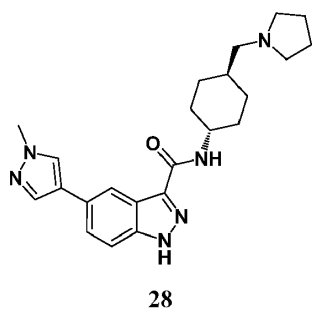


N-((1R,4R)-4-((3-Fluoroazetidin-1-il)metil)ciclohexil)-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **27**.

5

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

10

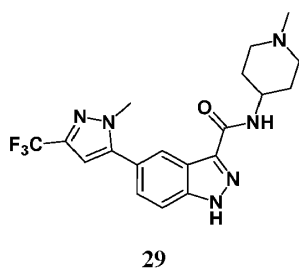


5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,4R)-4-(pirrolidin-1-ilmetil) ciclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida **28**.

15

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

20

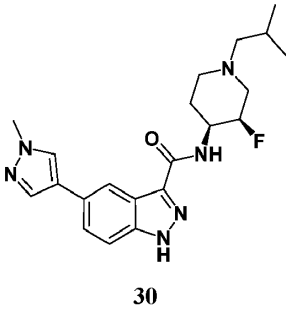


5-(1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **29**.

25

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

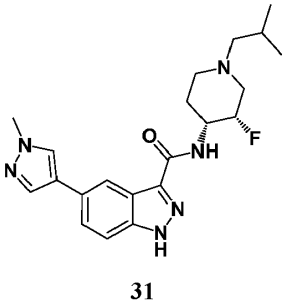
30



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

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

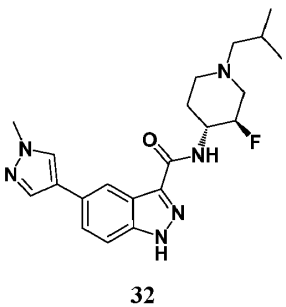
10



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

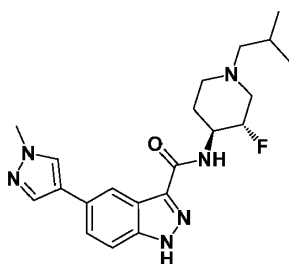
15 Sólido blanco (26,9 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 52,5%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,86 (d, *J*=6,31 Hz, 6H), 1,70 (a d, *J*=10,15 Hz, 1 H), 1,73 - 1,82 (m, 1 H), 1,97 (qd, *J*=12,12, 3,70 Hz, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 3 H), 2,21 (dd, *J*=38,20, 12,70 Hz, 1 H), 2,85 (a d, *J*=10,15 Hz, 1 H), 3,07 - 3,15 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,98 - 4,13 (m, 1 H), 4,81 (d, *J*=49,80 Hz, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 7,83 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 13,58 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 399,2 (M+1).

20



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

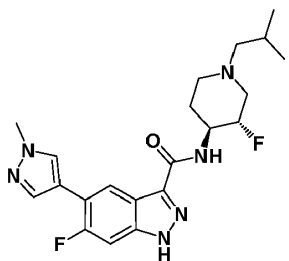
25 Sólido blanco (22,4 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 39,9%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,86 (d, *J*=6,59 Hz, 6 H), 1,63 - 1,86 (m, 3 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,12 (dd, *J*=7,55, 3,70 Hz, 2 H), 2,78 (a d, *J*=10,98 Hz, 1 H), 3,14 - 3,21 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,96 - 4,08 (m, 1 H), 4,70 (dtd, *J*=50,00, 9,70, 9,70, 5,00 Hz, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,51 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 13,56 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 399,2 (M+1).



33

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

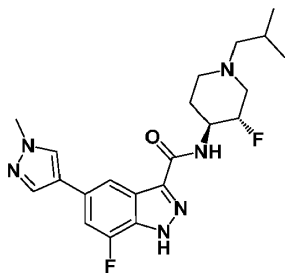
- 5 Sólido blanquecino (25 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 37,4%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,86 (6 H, d,  $J=6,31$  Hz), 1,64 - 1,88 (3 H, m), 1,94 - 2,05 (2 H, m), 2,08 - 2,18 (2 H, m), 2,79 (1 H, a d,  $J=9,61$  Hz), 3,14 - 3,20 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,96 - 4,08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



34

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

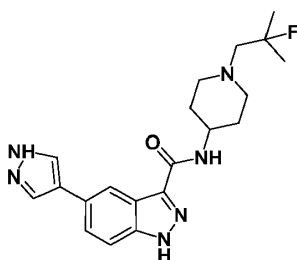
- 15 Sólido blanco (27 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 25,4%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,86 (6 H, d,  $J=6,59$  Hz), 1,64 - 1,73 (1 H, m), 1,73 - 1,86 (2 H, m), 1,93 - 2,04 (2 H, m), 2,08 - 2,17 (2 H, m), 2,78 (1 H, a d,  $J=10,15$  Hz), 3,14 - 3,21 (1 H, m), 3,90 (3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



35

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

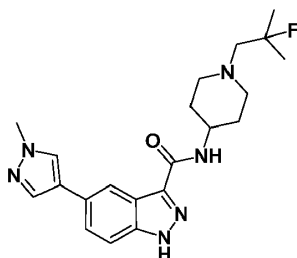
- 25 Sólido blanco (51 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 34,1%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,86 (6 H, d,  $J=6,59$  Hz), 1,64 - 1,86 (3 H, m), 1,94 - 2,04 (2 H, m), 2,07 - 2,17 (2 H, m), 2,79 (1 H, a d,  $J=10,15$  Hz), 3,14 - 3,20 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,96 - 4,08 (1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



36

N-(1-(2-Fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **36**.

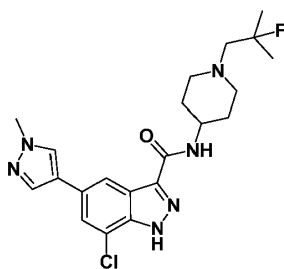
- 5 Sólido blanco (17 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 22,22%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,31 (6 H, d, *J*=21,40 Hz), 1,65 - 1,80 (4 H, m), 2,15 - 2,24 (2 H, m), 2,44 (2 H, d, *J*=23,10 Hz), 2,91 (2 H, a d, *J*=12,08 Hz), 3,77 - 3,87 (1 H, m), 7,49 (1 H, ddd, *J*=7,00, 5,08, 1,65 Hz), 7,64 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 7,74 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,13 - 8,18 (1 H, m), 8,20 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 8,25 (1 H, d, *J*=4,94 Hz), 8,38 (1 H, s), 13,71 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 385,2 (M+1).



37

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

- 15 Sólido blanco (38,2 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 17,79%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,29 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,65 - 1,80 (m, 4 H), 2,16 - 2,24 (m, 2 H), 2,44 (d, *J*=23,10 Hz, 2 H), 2,91 (a d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,56 - 7,60 (m, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=7,96 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 13,49 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 399,2 (M+1).

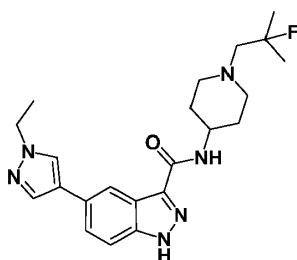


38

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

- 25 Sólido blanco (0,036 g, 0,083 mmol, rendimiento del 61,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,32 (6 H, d, *J*=21,40 Hz), 1,65 - 1,80 (4 H, m), 2,19 (2 H, td, *J*=11,60, 2,61 Hz), 2,44 (2 H, d, *J*=22,90 Hz), 2,88 - 2,94 (2 H, m), 3,76 - 3,85 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 7,77 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 7,89 (1 H, s), 8,19 - 8,24 (3 H, m), 13,99 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>6</sub>O *m/z* 433,2 (M+1).

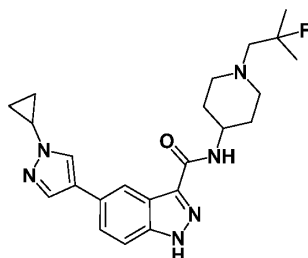




39

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

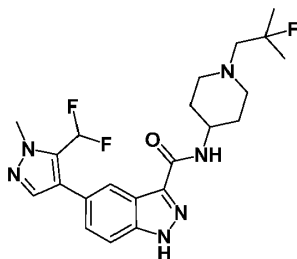
- 5 Sólido blanco (37 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 40,5%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,32 (6 H, d,  $J=21,40$  Hz), 1,42 (3 H, t,  $J=7,27$  Hz), 1,64 - 1,81 (4 H, m), 2,16 - 2,25 (2 H, m), 2,44 (2 H, d,  $J=23,10$  Hz), 2,91 (2 H, a d,  $J=11,80$  Hz), 3,76 - 3,87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



40

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

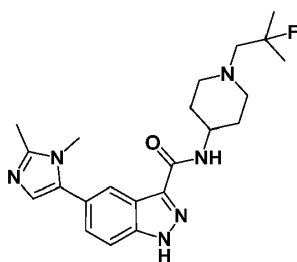
- 15 Sólido blanco (22,5 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 33,7%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,95 - 1,02 (2 H, m), 1,07 - 1,13 (2 H, m), 1,32 (6 H, d,  $J=21,40$  Hz), 1,64 - 1,82 (4 H, m), 2,15 - 2,25 (2 H, m), 2,44 (2 H, d,  $J=22,90$  Hz), 2,91 (2 H, a d,  $J=12,08$ 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



41

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

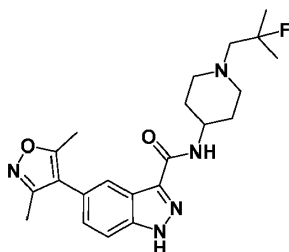
- 25 Sólido blanquecino (0,055 g, 0,123 mmol, rendimiento del 46,7%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,31 (6 H, d,  $J=21,40$  Hz), 1,64 - 1,80 (4 H, m), 2,16 - 2,24 (2 H, m), 2,44 (2 H, d,  $J=23,10$  Hz), 2,90 (2 H, a d,  $J=12,08$  Hz), 3,77 - 3,87 (1 H, m), 4,02 (3 H, s), 7,20 (1 H, t,  $J=53,30$  Hz), 7,43 (1 H, dd,  $J=8,78, 1,65$  Hz), 7,67 (1 H, dd,  $J=8,51, 0,82$  Hz), 7,73 (1 H, s), 8,10 - 8,18 (2 H, m), 13,63 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$   $m/z$  449,2 (M+1).



42

5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **42**.

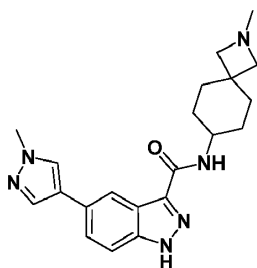
- 5 Sólido marrón (7 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 16,85%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,31 (4 H, d,  $J=21,40$  Hz), 1,65 - 1,80 (6 H, m), 2,15 - 2,23 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,44 (2 H, d,  $J=22,90$  Hz), 2,84 - 2,95 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,76 - 3,87 (1 H, m), 6,86 (1 H, s), 7,45 (1 H, dd,  $J=8,78$ , 1,65 Hz), 7,68 (1 H, d,  $J=8,51$  Hz), 8,12 - 8,18 (2 H, m), 13,65 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}$   $m/z$  413,2 (M+1).



43

5-(3,5-Dimetilfisoloxazol-4-il)-N-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **43**.

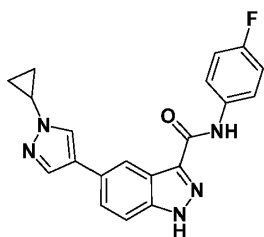
- 15 Sólido blanco (45 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 54,2%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,31 (6 H, d,  $J=21,40$  Hz), 1,65 - 1,78 (4 H, m), 2,15 - 2,21 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,43 (2 H, d,  $J=23,10$  Hz), 2,90 (2 H, a d,  $J=11,53$  Hz), 3,76 - 3,86 (1 H, m), 7,40 (1 H, dd,  $J=8,51$ , 1,65 Hz), 7,70 (1 H, d,  $J=8,78$  Hz), 8,09 (1 H, s), 8,17 (1 H, d,  $J=7,96$  Hz), 13,66 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_2$   $m/z$  414,2 (M+1).



45

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-1H-indazol-3-carboxamida **45**.

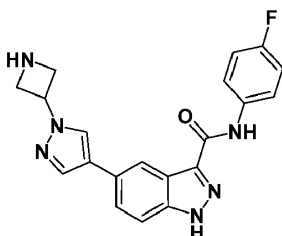
- 20 Sólido blanquecino (0,013 g, 0,034 mmol, rendimiento del 20,37%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,40 - 1,52 (4 H, m), 1,72 (2 H, s a), 1,82 - 1,91 (2 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,84 (2 H, s), 2,91 (2 H, s), 3,78 (1 H, s a), 3,88 (3 H, s), 7,55 - 7,65 (2 H, m), 7,82 (1 H, s), 7,96 (1 H, d,  $J=8,23$  Hz), 8,13 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 13,49 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$   $m/z$  379,2 (M+1).



46

5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-3-carboxamida **46**.

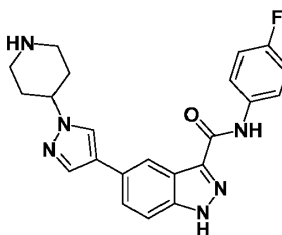
- 5 Sólido blanco (56 mg, 0,155 mmol, rendimiento del 76,7%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,96 - 1,03 (2 H, m), 1,09 - 1,14 (2 H, m), 3,76 (1 H, tt,  $J=7,44$ , 3,81 Hz), 7,15 - 7,22 (2 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,68 - 7,72 (1 H, m), 7,87 (1 H, s), 7,90 - 7,96 (2 H, m), 8,28 (1 H, s), 8,32 - 8,35 (1 H, m), 10,40 (1 H, s), 13,74 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}$   $m/z$  362,1 (M+1).



47

5-(1-(Azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-3-carboxamida **47**.

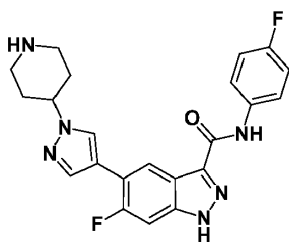
- 15 Sólido blanco (10 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 12,41%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 3,76 (2 H, a t,  $J=7,55$  Hz), 3,97 (2 H, a t,  $J=7,55$  Hz), 5,21 (1 H, quin,  $J=7,41$  Hz), 7,19 (2 H, t,  $J=8,78$  Hz), 7,63 - 7,68 (1 H, m), 7,69 - 7,74 (1 H, m), 7,91 - 8,01 (3 H, m), 8,36 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 10,40 (1 H, s); ESIMS hallada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$   $m/z$  377,1 (M+1).



48

N-(4-Fluorofenil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **48**.

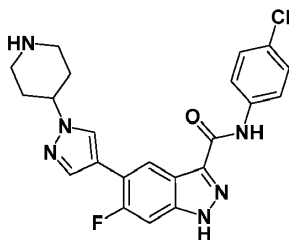
- 20 Sólido blanco (68 mg, 0,168 mmol, rendimiento del 77,4%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,83 (2 H, qd,  $J=12,03$ , 3,98 Hz), 1,96 - 2,03 (2 H, m), 2,60 (2 H, td,  $J=12,35$ , 2,20 Hz), 3,05 (2 H, a d,  $J=12,35$  Hz), 4,21 (1 H, tt,  $J=11,63$ , 4,15 Hz), 7,19 (2 H, t,  $J=8,92$  Hz), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,68 - 7,73 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 7,91 - 7,97 (2 H, m), 8,26 (1 H, s), 8,33 (1 H, d,  $J=0,82$  Hz), 10,40 (1 H, s); ESIMS hallada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$   $m/z$  405,2 (M+1).



49

6-Fluoro-N-(4-fluorofenil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **49**.

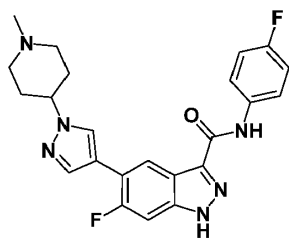
- 5 Sólido blanco (38 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 62,0%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,85 (2 H, qd, *J*=12,03, 4,25 Hz), 1,95 - 2,02 (2 H, m), 2,56 - 2,65 (2 H, m), 3,06 (2 H, a d, *J*=12,35 Hz), 4,27 (1 H, tt, *J*=11,49, 4,15 Hz), 7,19 (2 H, t, *J*=8,78 Hz), 7,54 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,87 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 7,90 - 7,96 (2 H, m), 8,20 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,44 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O *m/z* 423,2 (M+1).



50

N-(4-Clorofenil)-6-fluoro-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **50**.

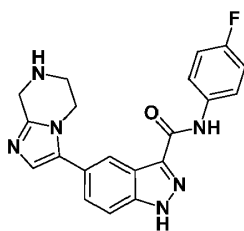
- 15 Sólido blanco (50 mg, 0,114 mmol, rendimiento del 77,0%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,85 (2 H, qd, *J*=12,08, 3,84 Hz), 1,94 - 2,02 (2 H, m), 2,60 (2 H, td, *J*=12,28, 2,33 Hz), 3,05 (2 H, a d, *J*=12,35 Hz), 4,27 (1 H, tt, *J*=11,56, 4,08 Hz), 7,37 - 7,44 (2 H, m), 7,55 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,87 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 7,93 - 7,98 (2 H, m), 8,21 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,55 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>6</sub>O *m/z* 439,1 (M+1).



51

6-Fluoro-N-(4-fluorofenil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **51**.

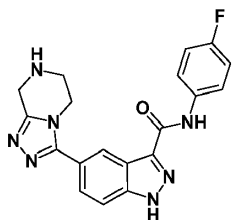
- 25 Sólido de color beis (25 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 21,3%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ ppm 2,10 - 2,21 (4 H, m), 2,23 - 2,32 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 3,03 (2 H, a d, *J*=12,08 Hz), 4,26 (1 H, tt, *J*=10,39, 5,25 Hz), 7,09 - 7,16 (2 H, m), 7,38 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,75 - 7,82 (2 H, m), 7,94 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 8,12 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,49 (1 H, d, *J*=7,41 Hz); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O *m/z* 437,2 (M+1).



52

- 30 N-(4-Fluorofenil)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **52**.

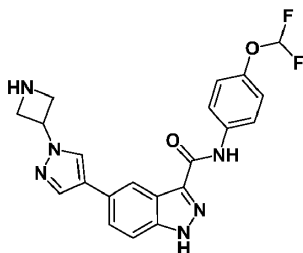
5 Sólido blanco (45 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 81,1%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,72 (1 H, s a), 3,06 (2 H, a t,  $J=5,21$  Hz), 3,90 - 3,97 (4 H, m), 7,04 (1 H, s), 7,19 (2 H, t,  $J=8,92$  Hz), 7,57 (1 H, dd,  $J=8,78, 1,65$  Hz), 7,73 (1 H, d,  $J=8,51$  Hz), 7,89 - 7,95 (2 H, m), 8,23 (1 H, s), 10,45 (1 H, s), 13,85 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$   $m/z$  377,1 (M+1).



53

10 N-(4-Fluorofenil)-5-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **53**.

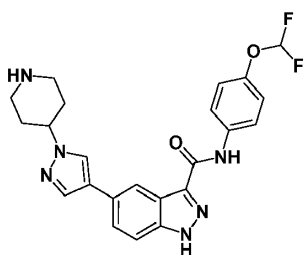
Sólido blanco (25 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 53,1%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,73 (1 H, s a), 3,08 (2 H, a t,  $J=4,80$  Hz), 4,02 - 4,09 (4 H, m), 7,20 (2 H, t,  $J=8,92$  Hz), 7,79 - 7,84 (1 H, m), 7,86 - 7,90 (1 H, m), 7,90 - 7,96 (2 H, m), 8,55 (1 H, d,  $J=0,82$  Hz), 10,52 (1 H, s), 14,00 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}$   $m/z$  378,1 (M+1).



54

15 5-(1-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **54**.

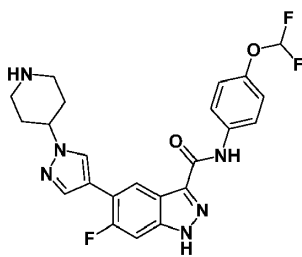
20 Sólido blanco (19 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 28,4%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 3,76 (2 H, a t,  $J=7,96$  Hz), 3,97 (2 H, a t,  $J=7,68$  Hz), 5,21 (1 H, quin,  $J=7,41$  Hz), 7,18 (1 H, t,  $J=74,50$  Hz), 7,16 - 7,20 (2 H, m), 7,63 - 7,68 (1 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 7,93 - 8,00 (3 H, m), 8,36 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 10,43 (1 H, s); ESIMS hallada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  425,2 (M+1).



55

25 N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(piperidín-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **55**.

30 Sólido blanco (68 mg, 0,150 mmol, rendimiento del 73,6%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,84 (2 H, qd,  $J=12,03, 3,98$  Hz), 1,96 - 2,02 (2 H, m), 2,60 (2 H, td,  $J=12,28, 2,06$  Hz), 3,05 (2 H, a d,  $J=12,62$  Hz), 4,21 (1 H, tt,  $J=11,60, 4,05$  Hz), 7,18 (1 H, t,  $J=74,50$  Hz), 7,16 - 7,20 (2 H, m), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,68 - 7,74 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 7,93 - 7,99 (2 H, m), 8,26 (1 H, s), 8,32 - 8,36 (1 H, m), 10,42 (1 H, s); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  453,2 (M+1).

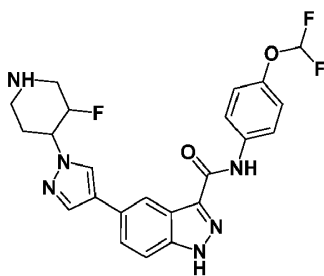


56

N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **56**.

- 5 Sólido blanquecino (28 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 41,0%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,85 (2 H, qd,  $J=12,03$ , 3,98 Hz), 1,95 - 2,02 (2 H, m), 2,60 (2 H, td,  $J=12,28$ , 2,06 Hz), 3,06 (2 H, a d,  $J=12,62$  Hz), 4,27 (1 H, tt,  $J=11,66$ , 3,98 Hz), 7,18 (1 H, t,  $J=74,50$  Hz), 7,18 (2 H, a d,  $J=9,06$  Hz), 7,55 (1 H, d,  $J=10,98$  Hz), 7,87 (1 H, d,  $J=1,65$  Hz), 7,92 - 7,98 (2 H, m), 8,20 (1 H, d,  $J=1,65$  Hz), 8,40 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,47 (1 H, s); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  471,2 (M+1).

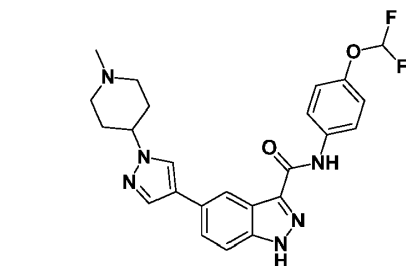
10



57

N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **57**.

- 15 Sólido blanco (26 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 31,5%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,97 - 2,05 (2 H, m), 2,53 - 2,61 (2 H, m), 2,96 (1 H, a d,  $J=10,43$  Hz), 3,34 (1 H, s a), 4,33 - 4,44 (1 H, m), 4,73 - 4,91 (1 H, m), 7,18 (1 H, t,  $J=74,50$  Hz), 7,16 - 7,20 (2 H, m), 7,64 - 7,67 (1 H, m), 7,68 - 7,73 (1 H, m), 7,93 - 7,98 (3 H, m), 8,34 (2 H, d,  $J=9,06$  Hz), 10,43 (1 H, s), 13,75 (1 H, s); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  471,2 (M+1).

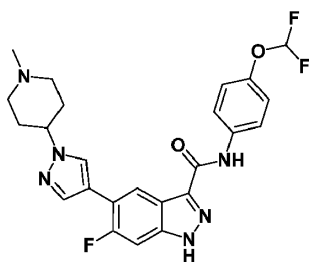


58

N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **58**.

- 25 Sólido blanquecino (0,6 g, 1,286 mmol, rendimiento del 54,5%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,84 - 2,90 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,18 (1 H, t,  $J=74,50$  Hz), 7,16 - 7,20 (2 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,69 - 7,74 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,93 - 8,00 (2 H, m), 8,29 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,44 (1 H, s), 13,76 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  467,2 (M+1).

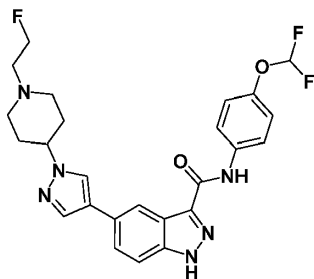
20



59

N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 59.

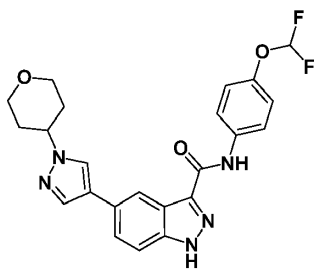
- 5 Sólido de color beis (25 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 39,1%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,87 (2 H, a d,  $J=6,31$  Hz), 4,15 - 4,24 (1 H, m), 7,18 (1 H, t,  $J=74,50$  Hz), 7,18 (2 H, d,  $J=9,06$  Hz), 7,56 (1 H, d,  $J=10,98$  Hz), 7,88 (1 H, d,  $J=1,37$  Hz), 7,92 - 7,98 (2 H, m), 8,24 (1 H, d,  $J=1,65$  Hz), 8,40 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,49 (1 H, s), 13,84 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  485,2 (M+1).



60

N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 60.

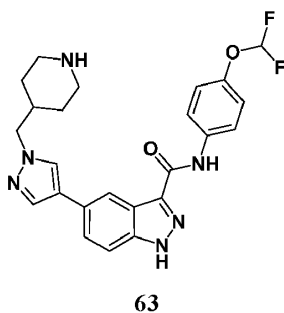
- 15 Sólido blanco (7 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 23,37%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,96 - 2,09 (4 H, m), 2,22 (2 H, td,  $J=11,25$ , 3,02 Hz), 2,67 (2 H, dt,  $J=28,30$ , 5,00 Hz), 3,01 (2 H, a d,  $J=11,80$  Hz), 4,12 - 4,22 (1 H, m), 4,56 (2 H, dt,  $J=46,80$ , 4,00 Hz), 7,18 (1 H, t,  $J=74,50$  Hz), 7,18 (2 H, d,  $J=9,06$  Hz), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,68 - 7,73 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,95 (2 H, d,  $J=9,06$  Hz), 8,31 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,43 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  499,2 (M+1).



62

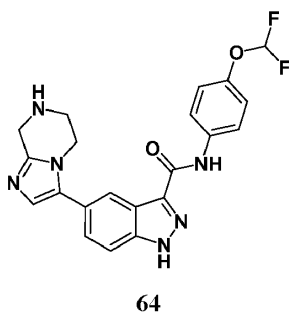
N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 62.

- 25 Sólido blanco (52 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 64,9%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,95 - 2,08 (4 H, m), 3,45 - 3,54 (2 H, m), 3,96 - 4,03 (2 H, m), 4,39 - 4,48 (1 H, m), 7,18 (1 H, t,  $J=74,80$  Hz), 7,18 (2 H, a d,  $J=9,06$  Hz), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,69 - 7,74 (1 H, m), 7,91 (1 H, s), 7,96 (2 H, d,  $J=9,06$  Hz), 8,32 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 10,42 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$   $m/z$  454,2 (M+1).



N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 63.

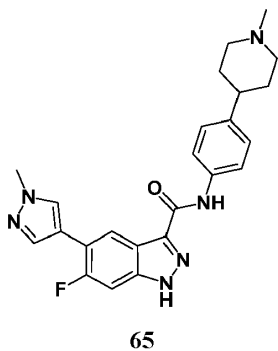
- 5 Sólido blanco (44 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 49,1%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,04 - 1,16 (2 H, m), 1,44 (2 H, a d, *J*=11,53 Hz), 1,87 - 1,99 (1 H, m), 2,36 - 2,45 (2 H, m), 2,91 (2 H, a d, *J*=12,08 Hz), 3,99 (2 H, a d, *J*=6,86 Hz), 7,18 (1 H, t, *J*=74,50 Hz), 7,18 (2 H, a d, *J*=8,78 Hz), 7,62 - 7,72 (2 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,93 - 7,99 (2 H, m), 8,22 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 10,44 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 467,2 (M+1).



10

N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 64.

- 15 Sólido blanco (38 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 72,7%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,72 (1 H, s a), 3,07 (2 H, a t, *J*=5,21 Hz), 3,90 - 3,96 (4 H, m), 7,17 (1 H, t, *J*=74,80 Hz), 7,04 (1 H, s), 7,18 (2 H, a d, *J*=9,06 Hz), 7,57 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,73 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,91 - 7,97 (2 H, m), 8,24 (1 H, s), 10,47 (1 H, s), 13,88 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 425,1 (M+1).

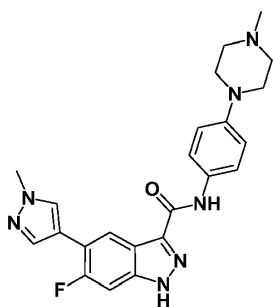


20

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-il) fenil)-1H-indazol-3-carboxamida 65.

- 25 Sólido blanco (73 mg, 0,169 mmol, rendimiento del 69,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,58 - 1,70 (2 H, m), 1,70 - 1,77 (2 H, m), 1,95 (2 H, td, *J*=11,60, 2,33 Hz), 2,19 (3 H, s), 2,42 (1 H, tt, *J*=11,94, 3,91 Hz), 2,86 (2 H, a d, *J*=11,25 Hz), 3,91 (3 H, s), 7,21 (2 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,55 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,80 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,28 (1 H, s), 13,77 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 433,2 (M+1).

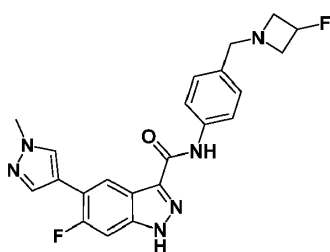




66

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil)-1H-indazol-3-carboxamida 66.

- 5 Sólido de color beis (79 mg, 0,182 mmol, rendimiento del 72,6%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,27 (3 H, s), 2,51 - 2,56 (4 H, m), 3,12 (4 H, s a), 3,91 (3 H, s), 6,93 (2 H, d,  $J=9,06$  Hz), 7,54 (1 H, d,  $J=10,98$  Hz), 7,73 (2 H, d,  $J=9,06$  Hz), 7,85 (1 H, d,  $J=0,82$  Hz), 8,16 (1 H, d,  $J=2,20$  Hz), 8,39 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,15 (1 H, s), 13,76 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}$   $m/z$  434,2 (M+1).

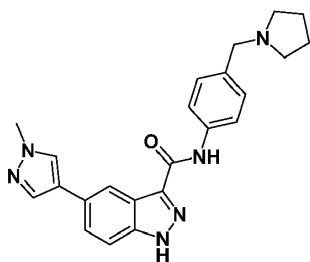


67

10

6-Fluoro-N-(4-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida 67.

- 15 Sólido de color beis (12 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 28,8%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 3,06 - 3,17 (2 H, m), 3,48 - 3,57 (2 H, m), 3,59 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 5,08 - 5,27 (1 H, m), 7,24 (2 H, d,  $J=8,51$  Hz), 7,55 (1 H, d,  $J=10,98$  Hz), 7,83 (2 H, d,  $J=8,51$  Hz), 7,85 (1 H, d,  $J=1,10$  Hz), 8,16 (1 H, d,  $J=2,20$  Hz), 8,39 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,31 (1 H, s), 13,79 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$   $m/z$  423,2 (M+1).

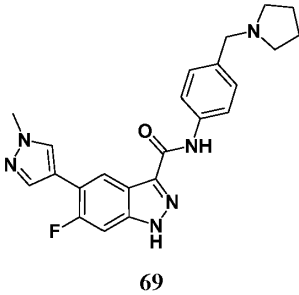


68

20

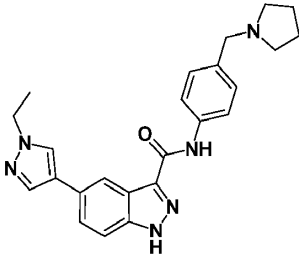
5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida 68.

- 25 Sólido blanco (0,49 g, 1,224 mmol, rendimiento del 54,9%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,69 (s a, 4 H), 2,43 (s a, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 7,27 (d,  $J=8,23$  Hz, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,83 (d,  $J=8,51$  Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 13,72 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$   $m/z$  401,3 (M+1).



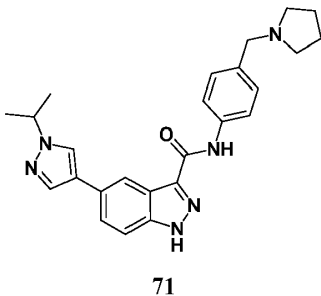
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida 69.

- 5 Sólido blanquecino (700 mg, 1,673 mmol, rendimiento del 64,7%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,69 (4 H, dt, *J*=6,66, 3,12 Hz), 2,42 (4 H, s a), 3,54 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,27 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,55 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,83 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,30 (1 H, s), 13,78 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 419,2 (M+1).



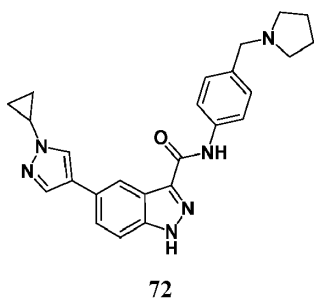
5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida 70.

- 15 Sólido blanco (13,3 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 13,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,43 (t, *J*=7,27 Hz, 3 H), 1,69 (s a, 4 H), 2,43 (s a, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 4,17 (c, *J*=7,14 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J*=8,51 Hz, 2 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,51 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 13,72 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O *m/z* 415,2 (M+1).



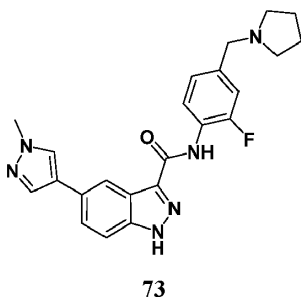
5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida 71.

- 25 Sólido blanquecino (15 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 39,9%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,47 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,70 (4 H, s a), 2,43 (4 H, s a), 3,54 (2 H, s), 4,53 (1 H, quin, *J*=6,72 Hz), 7,27 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,69 - 7,73 (1 H, m), 7,84 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,88 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,24 (1 H, s), 13,69 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O *m/z* 429,3 (M+1).



5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **72**.

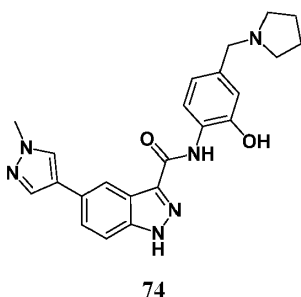
- 5 Sólido blanquecino (75 mg, 0,176 mmol, rendimiento del 49,9%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,96 - 1,02 (2 H, m), 1,09 - 1,15 (2 H, m), 1,69 (4 H, dt,  $J=6,66$ , 3,12 Hz), 2,42 (4 H, s a), 3,54 (2 H, s), 3,76 (1 H, tt,  $J=7,41$ , 3,70 Hz), 7,27 (2 H, d,  $J=8,51$  Hz), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,68 - 7,72 (1 H, m), 7,83 (2 H, d,  $J=8,51$  Hz), 7,87 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,24 (1 H, s), 13,71 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$   $m/z$  427,3 (M+1).



10

N-(2-Fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **73**.

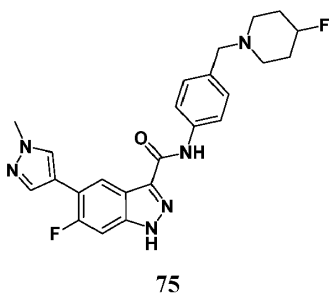
- 15 Sólido de color amarillo-blanco (24,4 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 17,65%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,63 - 1,69 (m, 1 H), 1,70 - 1,74 (m, 3 H), 2,40 (s a, 1 H), 2,46 (s a, 3 H), 3,59 (s, 2 H), 3,86 - 3,90 (m, 3 H), 7,17 (a d,  $J=8,23$  Hz, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 2 H), 7,84 - 7,92 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,28 - 8,30 (m, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 13,77 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$   $m/z$  419,2 (M+1).



20

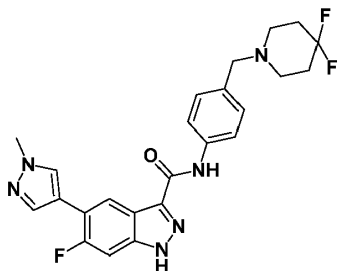
N-(2-Hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **74**.

- 25 Sólido de color amarillo-blanco (7,3 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 17,62%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,93 (dt,  $J=6,11$ , 3,12 Hz, 4 H), 3,14 (a t,  $J=6,17$  Hz, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 4,47 (d,  $J=5,76$  Hz, 2 H), 5,11 (t,  $J=5,76$  Hz, 1 H), 6,96 (d,  $J=6,86$  Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,02 (d,  $J=7,96$  Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 13,72 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  417,2 (M+1).



6-Fluoro-N-(4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **75**.

5 Sólido blanco (40 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 79,5%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,64 - 1,76 (2 H, m), 1,79 - 1,92 (2 H, m), 2,28 (2 H, s a), 2,51 - 2,55 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 4,60 - 4,77 (1 H, m), 7,26 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,55 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,84 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,85 (1 H, s a), 8,17 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,33 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O *m/z* 451,2 (M+1).

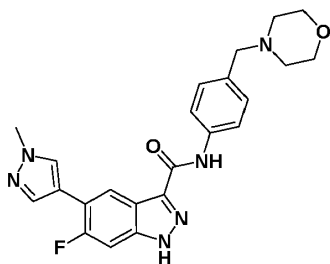


76

10

N-(4-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-6-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **76**.

15 Sólido blanco (50 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 42,1%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,90 - 2,02 (4 H, m), 2,45 - 2,49 (4 H, m), 3,52 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,28 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,55 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,81 - 7,88 (3 H, m), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,33 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O *m/z* 469,2 (M+1).

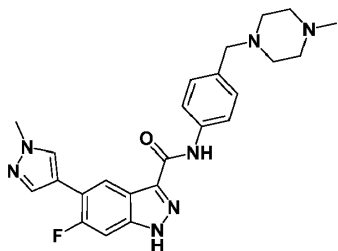


77

20

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **77**.

25 Sólido blanco (57,6 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 55,0%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,35 (s a, 4 H), 3,43 (s, 2 H), 3,58 (t, *J*=4,53 Hz, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 7,27 (d, *J*=8,51 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J*=11,25 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,51 Hz, 3 H), 8,16 (d, *J*=1,92 Hz, 1 H), 8,40 (d, *J*=7,41 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 13,79 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 435,2 (M+1).



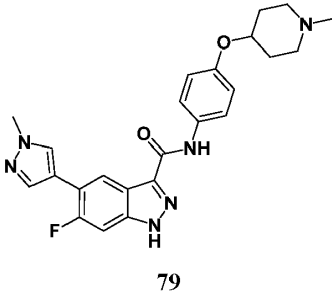
78

30

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **78**.

Sólido blanco (47 mg, 0,105 mmol, rendimiento del 62,7%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,15 (3 H, s), 2,36 (8 H, s a), 3,42 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,25 (2 H, d, *J*=8,23 Hz), 7,55 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,83 (2 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,85 (1 H,

d,  $J=1,10$  Hz), 8,16 (1 H, d,  $J=2,20$  Hz), 8,40 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,31 (1 H, s), 13,79 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $C_{24}H_{26}FN_7O$   $m/z$  448,2 (M+1).

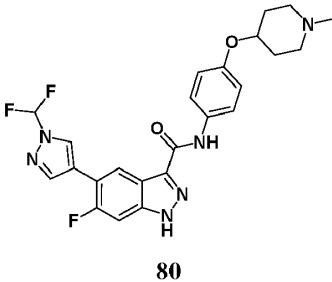


5

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **79**.

Sólido blanco (1,96 g, 4,37 mmol, rendimiento del 87,8%).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,87 - 1,96 (2 H, m), 2,11 - 2,17 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,62 (2 H, a dd,  $J=11,11$ , 4,53 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,28 - 4,36 (1 H, m), 6,90 - 6,97 (2 H, m), 7,54 (1 H, d,  $J=10,98$  Hz), 7,73 - 7,80 (2 H, m), 7,85 (1 H, d,  $J=1,10$  Hz), 8,16 (1 H, d,  $J=2,20$  Hz), 8,39 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,23 (1 H, s), 13,76 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $C_{24}H_{25}FN_6O_2$   $m/z$  449,2 (M+1).

10

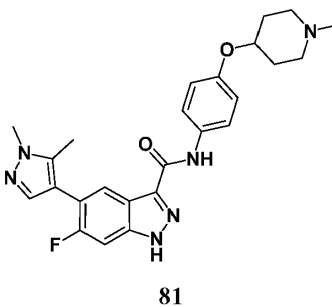


15

5-(1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **80**.

Sólido blanco (74 mg, 0,153 mmol, rendimiento del 69,5%).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,92 (2 H, a d,  $J=11,25$  Hz), 2,11 - 2,17 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,58 - 2,65 (2 H, m), 4,31 (1 H, dt,  $J=8,23$ , 4,12 Hz), 6,90 - 6,97 (2 H, m), 7,62 (1 H, d,  $J=10,98$  Hz), 7,75 - 7,80 (2 H, m), 7,91 (1 H, t,  $J=59,10$  Hz), 8,27 (1 H, s), 8,49 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 8,66 (1 H, d,  $J=1,65$  Hz), 10,27 (1 H, s), 13,85 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$   $m/z$  485,2 (M+1).

20

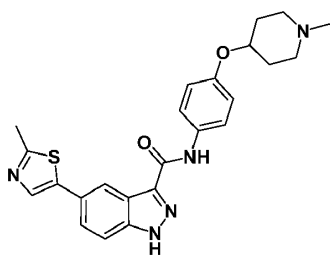


25

5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **81**.

Sólido blanco (48 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 40,5%).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,57 - 1,67 (2 H, m), 1,87 - 1,96 (2 H, m), 2,11 - 2,16 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 3,82 (3 H, s), 4,31 (1 H, dt,  $J=8,30$ , 4,22 Hz), 6,90 - 6,95 (2 H, m), 7,51 (1 H, d,  $J=1,65$  Hz), 7,55 (1 H, d,  $J=10,15$  Hz), 7,73 - 7,78 (2 H, m), 8,11 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,24 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $C_{25}H_{27}FN_6O_2$   $m/z$  463,2 (M+1).

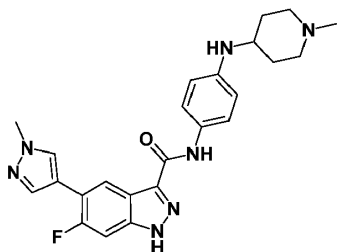
30



82

N-(4-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metiltiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **82**.

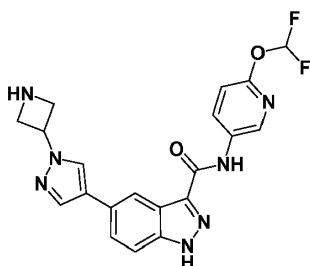
- 5 Sólido blanquecino (9,5 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 9,65%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,92 (2 H, a d, *J*=9,61 Hz), 2,12 - 2,17 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 2,69 (3 H, s), 4,32 (1 H, dt, *J*=8,30, 4,22 Hz), 6,91 - 6,97 (2 H, m), 7,69 - 7,73 (1 H, m), 7,75 - 7,80 (3 H, m), 8,04 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 10,25 (1 H, s), 13,86 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S *m/z* 448,0 (M+1).



83

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **83**.

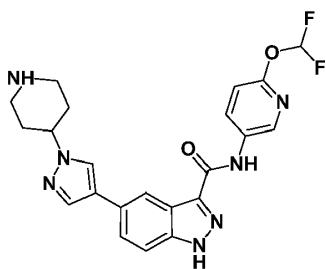
- 15 Sólido de color beis (88 mg, 0,197 mmol, rendimiento del 74,7%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ ppm 1,45 - 1,57 (2 H, m), 2,04 (2 H, a d, *J*=13,17 Hz), 2,22 (2 H, a t, *J*=10,98 Hz), 2,31 (3 H, s), 2,88 (2 H, a d, *J*=11,80 Hz), 3,96 (3 H, s), 6,68 - 6,75 (2 H, m), 7,37 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,44 - 7,52 (2 H, m), 7,91 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,48 (1 H, d, *J*=7,41 Hz); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>O *m/z* 448,2 (M+1).



86

5-(1-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **86**.

- 25 Sólido blanco (29 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 59,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 3,76 (2 H, t, *J*=8,10 Hz), 3,92 - 4,00 (2 H, m), 5,21 (1 H, quin, *J*=7,41 Hz), 7,13 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,67 (1 H, t, *J*=73,50 Hz), 7,66 - 7,68 (1 H, m), 7,71 - 7,75 (1 H, m), 7,97 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,38 - 8,44 (2 H, m), 8,78 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 10,66 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 426,2 (M+1).

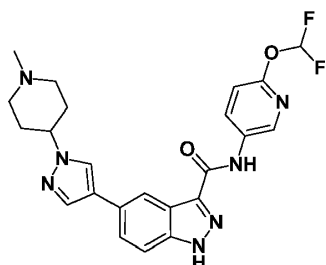


87

N-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **87**.

- 5 Sólido blanco (50 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 74,0%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,79 - 1,90 (2 H, m), 2,00 (2 H, a d, *J*=8,51 Hz), 2,60 (2 H, a t, *J*=11,53 Hz), 3,06 (2 H, a d, *J*=12,35 Hz), 4,18 - 4,26 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,68 (1 H, t, *J*=73,40 Hz), 7,64 - 7,67 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,41 (1 H, dd, *J*=8,78, 2,74 Hz), 8,78 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 10,66 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 454,2 (M+1).

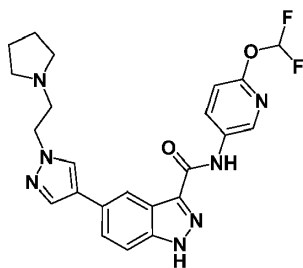
10



88

N-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **88**.

- 15 Sólido blanco (71 mg, 0,152 mmol, rendimiento del 88,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,83 - 2,91 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,68 (1 H, t, *J*=73,10 Hz), 7,64 - 7,67 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,41 (1 H, dd, *J*=8,92, 2,61 Hz), 8,78 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 10,67 (1 H, s), 13,83 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 468,2 (M+1).

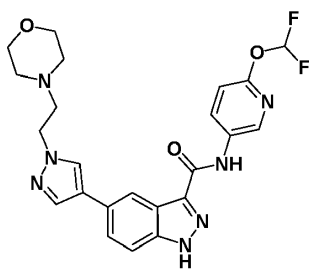


89

N-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-5-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **89**.

- 20 Sólido blanco (27 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 39,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,67 (4 H, dt, *J*=6,72, 3,22 Hz), 2,45 - 2,49 (4 H, m), 2,87 (2 H, t, *J*=6,72 Hz), 4,24 (2 H, t, *J*=6,72 Hz), 7,13 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,68 (2 H, t, *J*=73,50 Hz), 7,65 - 7,67 (1 H, m), 7,68 - 7,72 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,41 (1 H, dd, *J*=8,92, 2,61 Hz), 8,78 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 10,66 (1 H, s), 13,81 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 468,2 (M+1).

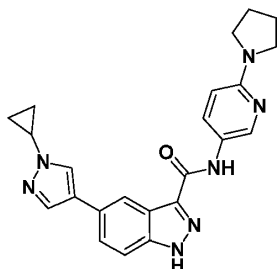
25



90

N-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **90**.

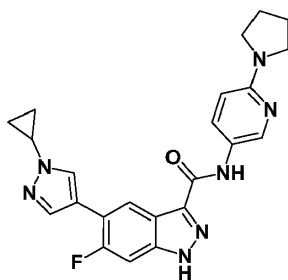
- 5 Sólido blanco (60 mg, 0,124 mmol, rendimiento del 64,0%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,43 (4 H, s a), 2,77 (2 H, t,  $J=6,59$  Hz), 3,52 - 3,59 (4 H, m), 4,26 (2 H, t,  $J=6,59$  Hz), 7,13 (1 H, d,  $J=8,78$  Hz), 7,67 (1 H, t,  $J=73,20$  Hz), 7,65 - 7,68 (1 H, m), 7,69 - 7,72 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,40 (1 H, dd,  $J=8,78$ , 2,47 Hz), 8,78 (1 H, d,  $J=2,74$  Hz), 10,66 (1 H, s), 13,82 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$   $m/z$  484,2 (M+1).



91

5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **91**.

- 15 Sólido blanco (27 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 72,2%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,95 - 1,02 (2 H, m), 1,08 - 1,14 (2 H, m), 1,95 (4 H, dt,  $J=6,31$ , 3,43 Hz), 3,35 - 3,40 (4 H, m), 3,76 (1 H, tt,  $J=7,38$ , 3,88 Hz), 6,46 (1 H, d,  $J=9,06$  Hz), 7,59 - 7,65 (1 H, m), 7,66 - 7,71 (1 H, m), 7,86 (1 H, s), 7,97 (1 H, dd,  $J=9,06$ , 2,74 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,49 (1 H, d,  $J=2,47$  Hz), 10,12 (1 H, s), 13,68 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$   $m/z$  414,2 (M+1).

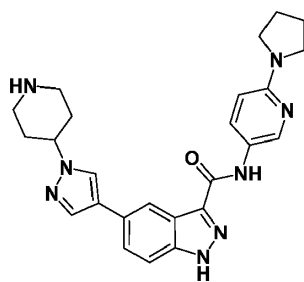


92

20 5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **92**.

- 25 Sólido blanquecino (20,5 mg, 0,05 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,96 - 1,03 (m, 2 H), 1,10-1,16 (m, 2 H), 1,92 - 1,97 (m, 4 H), 3,37 (a t,  $J=6,59$  Hz, 4 H), 3,81 (tt,  $J=7,34$ , 3,77 Hz, 1 H), 6,45 (d,  $J=9,06$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J=11,25$  Hz, 1 H), 7,83 (d,  $J=1,37$  Hz, 1 H), 7,95 (dd,  $J=9,06$ , 2,47 Hz, 1 H), 8,23 (d,  $J=1,65$  Hz, 1 H), 8,39 (d,  $J=7,41$  Hz, 1 H), 8,48 (d,  $J=2,47$  Hz, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 13,77 (s, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$   $m/z$  432,2 (M+1).



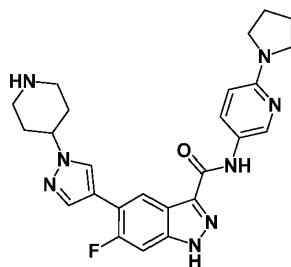


93

5-(1-(Piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)-N-(6-(pyrrolidin-1-yl)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **93**.

5 Sólido blanco (23 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 36,7%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,83 (2 H, qd, *J*=12,03, 4,25 Hz), 1,91 - 2,03 (6 H, m), 2,56 - 2,64 (2 H, m), 3,05 (2 H, a d, *J*=12,62 Hz), 3,36 - 3,40 (4 H, m), 4,21 (1 H, tt, *J*=11,60, 3,91 Hz), 6,46 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,60 - 7,64 (1 H, m), 7,67 - 7,72 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 7,97 (1 H, dd, *J*=9,06, 2,74 Hz), 8,26 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 10,12 (1 H, s), 13,67 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O *m/z* 457,2 (M+1).

10

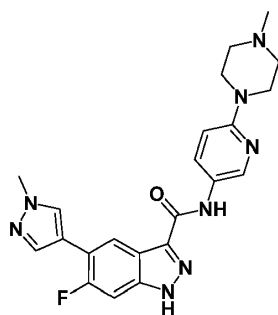


94

6-Fluoro-5-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)-N-(6-(pyrrolidin-1-yl)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **94**.

15 Sólido blanco (52 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 82,1%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,84 (2 H, qd, *J*=12,03, 3,98 Hz), 1,91 - 2,01 (6 H, m), 2,59 (2 H, td, *J*=12,21, 2,20 Hz), 3,05 (2 H, a d, *J*=12,62 Hz), 3,35 - 3,41 (4 H, m), 4,27 (1 H, tt, *J*=11,49, 4,01 Hz), 6,46 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,53 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,86 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 7,96 (1 H, dd, *J*=8,92, 2,61 Hz), 8,20 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,48 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 10,18 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>8</sub>O *m/z* 475,3 (M+1).

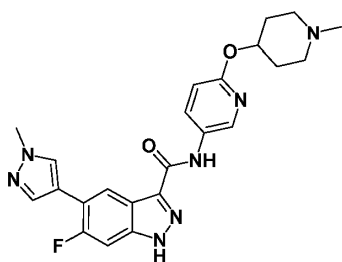
20



95

6-Fluoro-5-(1-(metil-1H-pirazol-4-yl)-N-(6-(4-metilpiperazin-1-yl)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **95**.

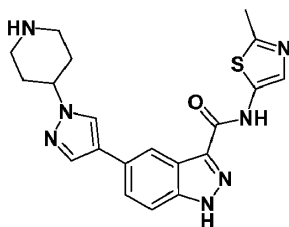
25 Sólido blanco (20 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 59,7%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,22 (3 H, s), 2,37 - 2,43 (4 H, m), 3,41 - 3,46 (4 H, m), 3,91 (3 H, s), 6,85 (1 H, d, *J*=9,33 Hz), 7,54 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,84 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,02 (1 H, dd, *J*=9,19, 2,61 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,38 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,57 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 10,28 (1 H, s), 13,78 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O *m/z* 435,2 (M+1).



96

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **96**.

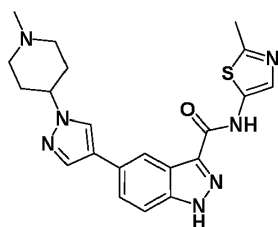
- 5 Sólido blanco (60 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 54,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,61 - 1,71 (2 H, m), 1,96 (2 H, a d, *J*=10,43 Hz), 2,11 - 2,17 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,64 (2 H, s a), 3,91 (3 H, s), 4,94 (1 H, dt, *J*=8,71, 4,56 Hz), 6,80 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,56 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,85 (1 H, s), 8,13 - 8,17 (2 H, m), 8,38 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,59 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 10,46 (1 H, s), 13,82 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 450,2 (M+1).



97

N-(2-Metiltiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **97**.

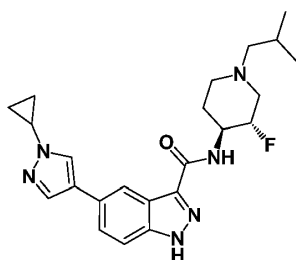
- 15 Sólido blanco (88 mg, 0,216 mmol, rendimiento del 85,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,79 - 1,90 (2 H, m), 1,96 - 2,04 (2 H, m), 2,57 (3 H, s), 2,58 - 2,65 (2 H, m), 3,06 (2 H, a d, *J*=12,35 Hz), 4,21 (1 H, tt, *J*=11,60, 3,91 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,64 - 7,68 (1 H, m), 7,70 - 7,75 (1 H, m), 7,91 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,30 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, *J*=0,82 Hz); ESIMS hallada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS *m/z* 408,1 (M+1).



20

5-(1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metiltiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **98**.

- 25 Sólido blanco (55 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 84,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 2,84 - 2,90 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,64 - 7,68 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,91 (1 H, s), 8,32 (2 H, d, *J*=3,57 Hz), 11,79 (1 H, s a), 13,86 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OS *m/z* 422,2 (M+1).

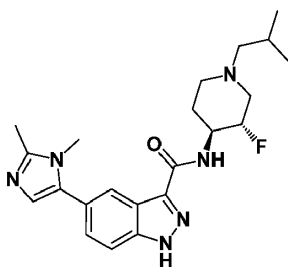


99

5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-3-fluoro-1-isobutilpiperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **99**.

- 5 Sólido blanco (15,7 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 41,8%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 0,95 - 1,01 (2 H, m), 1,07 - 1,14 (2 H, m), 1,63 - 1,74 (1 H, m), 1,74 - 1,80 (1 H, m), 1,80 - 1,87 (1 H, m), 1,93 - 2,04 (2 H, m), 2,08 - 2,17 (2 H, m), 2,79 (1 H, a d, *J*=9,61 Hz), 3,13 - 3,21 (1 H, m), 3,75 (1 H, tt, *J*=7,44, 3,81 Hz), 3,95 - 4,08 (1 H, m), 4,62 - 4,79 (1 H, m), 7,56 - 7,62 (1 H, m), 7,63 - 7,68 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 13,56 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 425,2 (M+1).

10

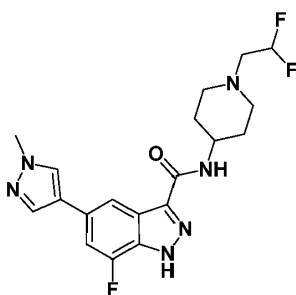


100

5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-((3S,4S)-3-fluoro-1-isobutilpiperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **100**.

- 15 Sólido de color beis (8,2 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 9,9%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,31 Hz), 1,63 - 1,73 (1 H, m), 1,73 - 1,86 (2 H, m), 1,93 - 2,04 (2 H, m), 2,07 - 2,18 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,74 - 2,81 (1 H, m), 3,12 - 3,20 (1 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,96 - 4,09 (1 H, m), 4,61 - 4,79 (1 H, m), 6,86 (1 H, s), 7,47 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,69 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,57 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 13,71 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 413,2 (M+1).

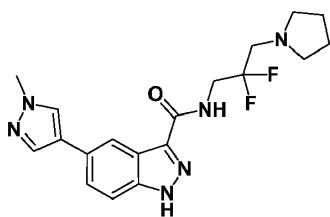
20



101

N-(1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-il)-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **101**.

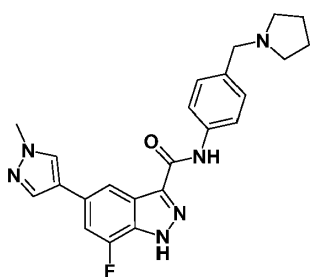
- 25 Sólido blanco (48 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 59,1%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,64 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,80 (2 H, m), 2,21 - 2,30 (2 H, m), 2,73 (2 H, td, *J*=15,64, 4,39 Hz), 2,92 (2 H, a d, *J*=11,80 Hz), 3,78 - 3,86 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 6,14 (1 H, tt, *J*=56,10, 4,40 Hz), 7,53 (1 H, dd, *J*=12,62, 1,10 Hz), 7,87 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, *J*=8,23 Hz), 14,07 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O *m/z* 407,2 (M+1).



106

N-(2,2-Difluoro-3-(pirrolidin-1-il)propil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **106**.

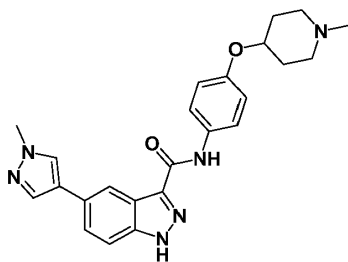
- 5 Sólido blanquecino (0,038 g, 0,098 mmol, rendimiento del 51,4%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,72 (dt,  $J=6,59$ , 3,29 Hz, 4 H), 2,58 - 2,65 (m, 4 H), 2,97 (t,  $J=14,55$  Hz, 2 H), 3,82 - 3,92 (m, 5 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,53 (t,  $J=6,31$  Hz, 1 H), 13,61 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$   $m/z$  389 (M+1).



119

7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **119**.

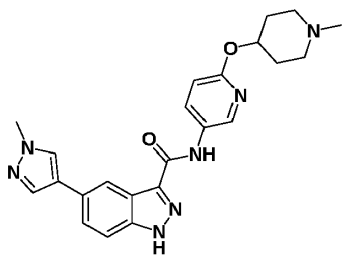
- 10 Sólido blanquecino (34 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 40,6%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,69 (4 H, dt,  $J=6,52$ , 3,19 Hz), 2,43 (4 H, s a), 3,54 (2 H, s), 3,88 (3 H, s), 7,27 (2 H, d,  $J=8,51$  Hz), 7,58 (1 H, dd,  $J=12,35$ , 1,10 Hz), 7,83 (2 H, d,  $J=8,51$  Hz), 7,92 (1 H, d,  $J=0,82$  Hz), 8,14 (1 H, d,  $J=1,10$  Hz), 8,25 (1 H, s), 10,35 (1 H, s), 14,24 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$   $m/z$  419,2 (M+1).



122

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **122**.

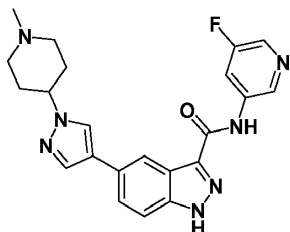
- 20 Sólido blanco (82 mg, 0,190 mmol, rendimiento del 75,1%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,58 - 1,67 (m, 2 H), 1,88 - 1,96 (m, 2 H), 2,12 - 2,17 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,58 - 2,66 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,31 (dt,  $J=8,16$ , 4,29 Hz, 1 H), 6,93 (d,  $J=8,78$  Hz, 2 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,78 (d,  $J=9,06$  Hz, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 13,68 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$   $m/z$  431,2 (M+1).



124

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida **124**.

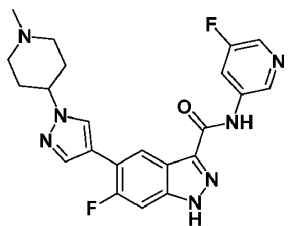
Sólido blanco (70 mg, 0,162 mmol, rendimiento del 62,0%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,97 (a dd, *J*=8,92, 3,70 Hz, 2 H), 2,10 - 2,17 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,60 - 2,68 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,94 (tt, *J*=8,54, 4,08 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,86 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,16 (dd, *J*=8,78, 2,74 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,60 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 13,75 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 432,2 (M+1).



125

N-(5-Fluoropiridin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **125**.

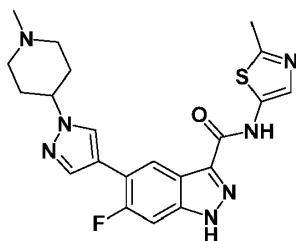
Sólido blanco (87 mg, 0,207 mmol, rendimiento del 80,2%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,10 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,84 - 2,91 (m, 2 H), 4,09 - 4,19 (m, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,30 - 8,36 (m, 4 H), 8,97 - 9,01 (m, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 13,89 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O *m/z* 420,2 (M+1).



126

6-Fluoro-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **126**.

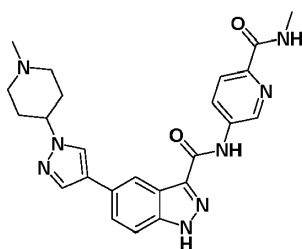
Sólido blanco (22,6 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 48,1%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,11 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 2,88 (a d, *J*=7,41 Hz, 2 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 7,59 (d, *J*=10,98 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=1,65 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J*=1,37 Hz, 1 H), 8,29 - 8,35 (m, 2 H), 8,41 (d, *J*=7,41 Hz, 1 H), 8,96 - 9,01 (m, 1 H), 10,93 (s, 1 H), 13,97 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O *m/z* 438,1 (M+1).



127

6-Fluoro-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metilthiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **127**.

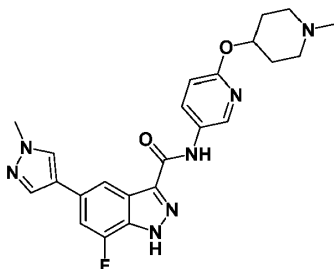
Sólido blanco (27,9 mg, 0,06 mmol, 59,4%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,99 - 2,10 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,87 (a d, *J*=4,94 Hz, 2 H), 4,20 (s a, 1 H), 7,58 (d, *J*=10,98 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,89 (d, *J*=1,65 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J*=1,37 Hz, 1 H), 8,39 (d, *J*=7,14 Hz, 1 H), 11,85 (s a, 1 H), 13,95 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>OS *m/z* 440,1 (M+1).



128

N-(6-(Metilcarbamoil)piridin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **128**.

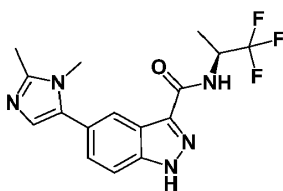
- 5 Sólido de color crema (76 mg, 0,166 mmol, rendimiento del 75,0%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,98 - 2,12 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,82 (d, *J*=4,94 Hz, 3 H), 2,85 - 2,90 (m, 2 H), 4,09 - 4,19 (m, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,52 (dd, *J*=8,51, 2,47 Hz, 1 H), 8,68 (c, *J*=4,85 Hz, 1 H), 9,16 (d, *J*=2,47 Hz, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 13,88 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 458,7 (M+1).



129

7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida 129.

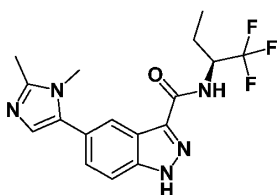
- 15 Sólido blanco (95 mg, 0,211 mmol, rendimiento del 80,5%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,61 - 1,72 (m, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,12 - 2,21 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,61 - 2,70 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,95 (tt, *J*=8,61, 4,29 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J*=12,62 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,13 (d, *J*=1,10 Hz, 1 H), 8,15 (dd, *J*=8,92, 2,61 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,59 (d, *J*=2,47 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H), 14,28 (s a, 1 H); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 449,8 (M+1).



131

(S)-5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida 131.

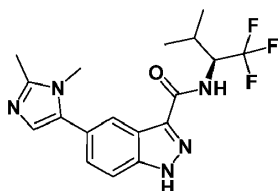
- 25 Sólido blanco (31,0 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 42,7%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (3 H, d, *J*=7,14 Hz), 2,36 (3 H, s), 3,53 (3 H, s), 4,90 (1 H, dq, *J*=15,64, 7,87 Hz), 6,88 (1 H, s), 7,49 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,72 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,13 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,93 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 13,84 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 352,2 (M+1).



132

(S)-5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **132**.

5 Sólido blanco (33,0 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 50,2%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,94 (3 H, t, *J*=7,41 Hz), 1,72 - 1,84 (1 H, m), 1,84 - 1,96 (1 H, m), 2,36 (3 H, s), 3,53 (3 H, s), 4,62 - 4,75 (1 H, m), 6,88 (1 H, s), 7,49 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,73 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,85 (1 H, d, *J*=9,33 Hz), 13,85 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 366,1 (M+1).

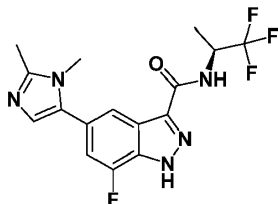


133

10 (S)-5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **133**.

Sólido blanquecino (37,0 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 54,5%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 (3 H, d, *J*=6,86 Hz), 1,04 (3 H, d, *J*=6,86 Hz), 2,30 (1 H, dq, *J*=14,10, 6,83 Hz), 2,36 (3 H, s), 3,53 (3 H, s), 4,58 (1 H, sxt, *J*=8,78 Hz), 6,88 (1 H, s), 7,50 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,73 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,68 (1 H, d, *J*=9,88 Hz), 13,85 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 380,15 (M+1).

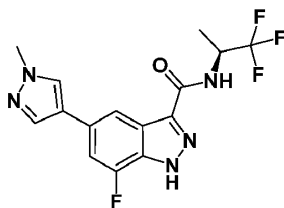
15



134

(S)-5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-7-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **134**.

20 Sólido blanco (33,0 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 28,9%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (3 H, d, *J*=7,14 Hz), 2,36 (3 H, s), 3,55 (3 H, s), 4,90 (1 H, dq, *J*=15,75, 7,74 Hz), 6,94 (1 H, s), 7,41 (1 H, dd, *J*=11,94, 0,96 Hz), 7,95 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 9,06 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 14,42 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 370,1 (M+1).

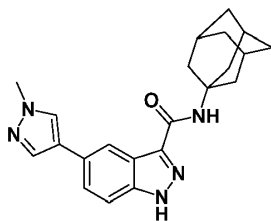


135

25

(S)-7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **135**.

30 Sólido blanco (13,0 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 25,1%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (3 H, d, *J*=7,14 Hz), 3,87 (3 H, s), 4,90 (1 H, dq, *J*=15,75, 7,83 Hz), 7,57 (1 H, dd, *J*=12,49, 0,96 Hz), 7,90 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,99 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 14,25 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 356,1 (M+1).

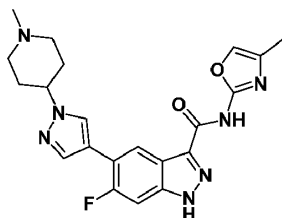


137

N-((3s,5s,7s)-Adamantan-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **137**.

Sólido blanco (35 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 40,7%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,68 (s a, 6 H), 2,08 (s a, 3 H), 2,12 (s, 6 H), 3,87 (s, 3 H), 7,22 (s, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 13,45 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$   $m/z$  376,2 (M+1).

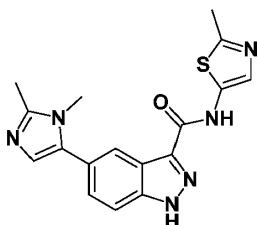
5



138

6-Fluoro-N-(4-metiloxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **138**.

10 Sólido blanquecino (11,6 g, 27,4 mmol, rendimiento del 20,48%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,98 - 2,11 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 2,88 (a d,  $J=7,41$  Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,16 - 4,24 (m, 1 H), 7,53 (d,  $J=10,98$  Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,87 (d,  $J=1,37$  Hz, 1 H), 8,22 (d,  $J=1,65$  Hz, 1 H), 8,40 (d,  $J=7,41$  Hz, 1 H), 10,60 (s, 1 H), 13,76 (s a, 1 H); ESIMS hallada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2$   $m/z$  424,2 (M+1).



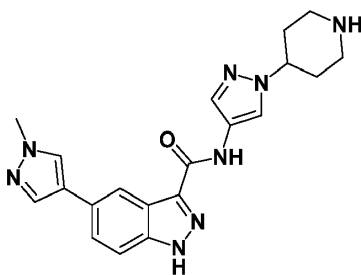
139

15

5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(2-metiltiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **139**.

20 Sólido blanco (28,0 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 49,5%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,37 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 3,55 (3 H, s), 6,91 (1 H, s), 7,52 (1 H, dd,  $J=8,78$ , 1,65 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,76 (1 H, d,  $J=8,78$  Hz), 8,17 (1 H, s), 11,85 (1 H, s a), 14,03 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}$   $m/z$  353,1 (M+1).

25



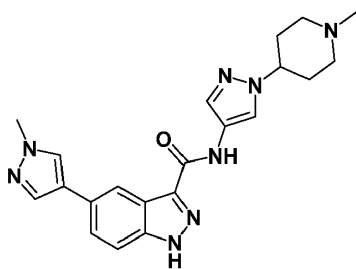
140

25 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **140**.

30 Sólido blanquecino (33,0 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 47,9%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,12 - 2,23 (4 H, m), 3,01 - 3,11 (2 H, m), 3,38 (2 H, a d,  $J=12,90$  Hz), 3,89 (3 H, s), 4,45 - 4,55 (1 H, m), 7,61 - 7,69 (2 H, m), 7,77 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 8,12 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 10,61 (1 H, s), 13,79 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}$   $m/z$  391,2 (M+1).

30

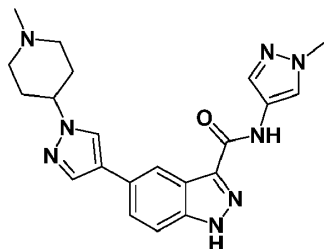




141

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **141**.

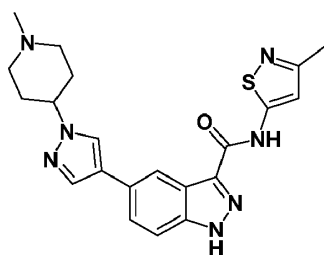
- 5 Sólido blanquecino (43,6 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 52,7%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,88 - 2,01 (4 H, m), 2,07 (2 H, a t, *J*=11,11 Hz), 2,22 (3 H, s), 2,86 (2 H, a d, *J*=11,25 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,06 - 4,14 (1 H, m), 7,60 - 7,69 (2 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 13,67 (1 H, s); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O *m/z* 405,2 (M+1).



142

N-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **142**.

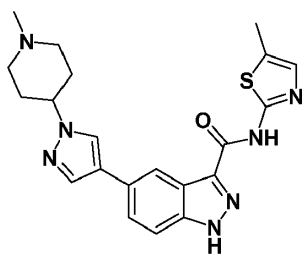
- 15 Sólido blanquecino (19,4 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 32,3%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,98 - 2,09 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,85 - 2,90 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,61 - 7,65 (1 H, m), 7,67 - 7,72 (2 H, m), 7,88 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 10,54 (1 H, s), 13,67 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O *m/z* 405,2 (M+1).



143

N-(3-Metilisotiazol-5-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **143**.

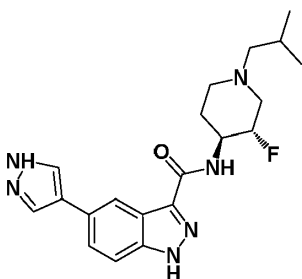
- 20 Sólido blanquecino (26,2 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 38,1%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,98 - 2,11 (6 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 2,84 - 2,91 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,02 (1 H, s), 7,66 - 7,71 (1 H, m), 7,72 - 7,78 (1 H, m), 7,94 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 12,47 (1 H, s a), 14,01 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OS *m/z* 422,2 (M+1).



144

5-(1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(5-metiliazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida **144**.

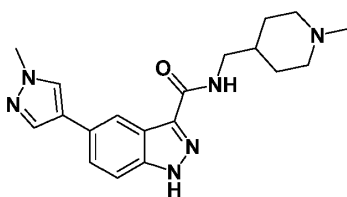
- 5 Sólido blanquecino (17,9 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 33,7%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,98 - 2,10 (6 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,84 - 2,92 (2 H, m), 4,10 - 4,18 (1 H, m), 7,21 (1 H, s), 7,64 - 7,69 (1 H, m), 7,71 - 7,75 (1 H, m), 7,93 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 11,92 (1 H, s a), 13,92 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}$   $m/z$  422,15 (M+1).



145

N-((3S,4S)-3-Fluoro-1-isobutilpiperidin-4-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **145**.

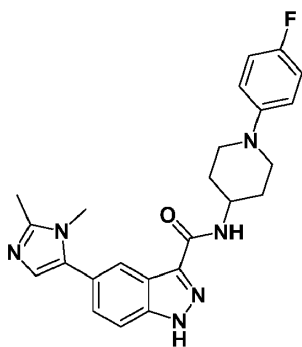
- 15 Sólido de color beis (111,0 mg, 0,289 mmol, rendimiento del 25,7%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 0,86 (6 H, d,  $J=6,31$  Hz), 1,64 - 1,75 (1 H, m), 1,75 - 1,80 (1 H, m), 1,80 - 1,88 (1 H, m), 1,94 - 2,04 (2 H, m), 2,08 - 2,18 (2 H, m), 2,79 (1 H, a d,  $J=10,43$  Hz), 3,12 - 3,22 (1 H, m), 3,96 - 4,08 (1 H, m), 4,62 - 4,80 (1 H, m), 7,60 (1 H, d,  $J=8,78$  Hz), 7,68 (1 H, dd,  $J=8,78, 1,65$  Hz), 7,90 (1 H, s a), 8,18 (1 H, s a), 8,30 (1 H, s), 8,51 (1 H, d,  $J=8,78$  Hz), 12,94 (1 H, s a), 13,55 (1 H, s); ESIMS hallada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}$   $m/z$  385,2 (M+1).



147

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida **147**.

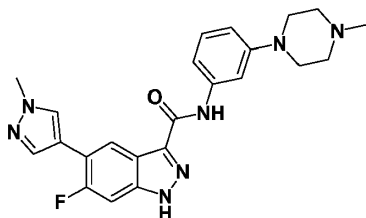
- 25 Sólido de color beis (14,7 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 14,7%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 (2H, qd,  $J=11,94, 4,25$  Hz), 1,49 - 1,59 (1 H, m), 1,60 - 1,66 (2 H, m), 1,74 - 1,84 (2 H, m), 2,12 (3 H, s), 2,73 (2 H, a d,  $J=11,25$  Hz), 3,19 (2 H, t,  $J=6,59$  Hz), 3,88 (2 H, s), 7,56 - 7,60 (1 H, m), 7,61 - 7,66 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,35 (1 H, t,  $J=6,17$  Hz), 13,50 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$   $m/z$  353,2 (M+1).



148

5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **148**.

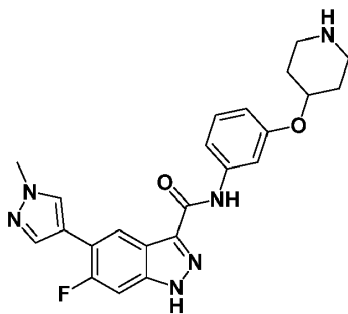
- 5 Sólido blanquecino (61,0 mg, 0,141 mmol, rendimiento del 56,0%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,74 - 1,85 (2 H, m), 1,86 - 1,93 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,74 (2 H, td,  $J=12,14, 2,33$  Hz), 3,52 (3 H, s), 3,63 (2 H, a d,  $J=12,35$  Hz), 3,95 - 4,06 (1 H, m), 6,87 (1 H, s), 6,95 - 7,00 (2 H, m), 7,01 - 7,08 (2 H, m), 7,46 (1 H, dd,  $J=8,51, 1,65$  Hz), 7,69 (1 H, d,  $J=8,78$  Hz), 8,13 - 8,18 (1 H, m), 8,33 (1 H, d,  $J=8,23$  Hz), 13,67 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}$   $m/z$  433,2 (M+1).



149

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **149**.

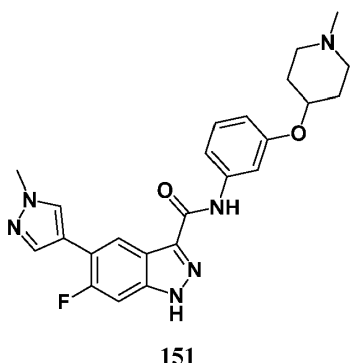
- 15 Sólido blanco (63,0 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 49,8%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 2,23 (3 H, s), 2,44 - 2,48 (4 H, m), 3,09 - 3,18 (4 H, m), 3,91 (3 H, s), 6,68 (1 H, dd,  $J=8,10, 2,06$  Hz), 7,16 (1 H, t,  $J=8,10$  Hz), 7,35 (1 H, dd,  $J=7,96, 1,10$  Hz), 7,55 (1 H, d,  $J=10,98$  Hz), 7,58 (1 H, t,  $J=1,92$  Hz), 7,86 (1 H, d,  $J=1,10$  Hz), 8,17 (1 H, d,  $J=1,92$  Hz), 8,39 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,11 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}$   $m/z$  434,2 (M+1).



150

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **150**.

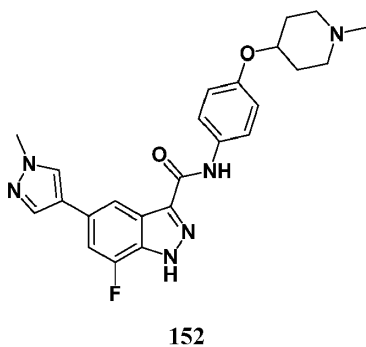
- 25 Sólido blanco (70,0 mg, 0,148 mmol, rendimiento del 55,6%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,39 - 1,52 (2 H, m), 1,90 - 2,00 (2 H, m), 2,54 - 2,63 (2 H, m), 2,97 (2 H, dt,  $J=12,56, 4,15$  Hz), 3,91 (3 H, s), 4,30 - 4,41 (1 H, m), 6,67 (1 H, dd,  $J=8,23, 1,92$  Hz), 7,21 (1 H, t,  $J=8,10$  Hz), 7,50 (1 H, dd,  $J=8,23, 1,10$  Hz), 7,55 (1 H, d,  $J=10,98$  Hz), 7,57 (1 H, t,  $J=2,20$  Hz), 7,86 (1 H, d,  $J=1,10$  Hz), 8,17 (1 H, d,  $J=2,20$  Hz), 8,39 (1 H, d,  $J=7,41$  Hz), 10,27 (1 H, s); ESIMS hallada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$   $m/z$  435,2 (M+1).



6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **151**.

- 5 Sólido blanco (113,0 mg, 0,232 mmol, rendimiento del 63,3%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,72 (2 H, m), 1,92 - 1,98 (2 H, m), 2,14 - 2,22 (2 H, m), 2,19 (3 H, s), 2,58 - 2,68 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 4,32 (1 H, tt, *J*=7,86, 3,81 Hz), 6,68 (1 H, dd, *J*=8,10, 2,33 Hz), 7,22 (1 H, t, *J*=8,23 Hz), 7,51 (1 H, d, *J*=7,96 Hz), 7,56 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,58 (1 H, t, *J*=2,06 Hz), 7,86 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,17 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,29 (1 H, s), 13,82 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 449,2 (M+1).

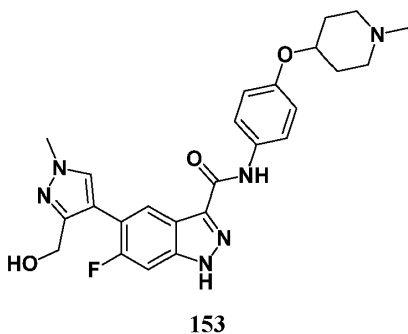
10



7-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **152**.

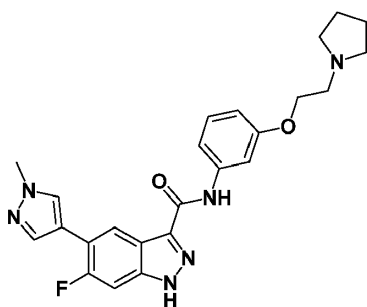
- 15 Sólido blanco (92,0 mg, 0,205 mmol, rendimiento del 75,4%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,58 - 1,68 (2 H, m), 1,88 - 1,97 (2 H, m), 2,11 - 2,22 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,57-2,67 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,32 (1 H, tt, *J*=8,23, 3,84 Hz), 6,90 - 6,97 (2 H, m), 7,58 (1 H, dd, *J*=12,49, 0,96 Hz), 7,77 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,91 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,24 (1 H, s), 10,27 (1 H, s), 14,22 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 449,2 (M+1).

20



6-Fluoro-5-(3-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **153**.

- 25 Sólido blanco (23,0 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 38,7%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,56 - 1,68 (2 H, m), 1,87 - 1,97 (2 H, m), 2,09 - 2,22 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,57-2,67 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 4,26 - 4,34 (1 H, m), 4,46 (2 H, d, *J*=5,21 Hz), 4,95 (1 H, t, *J*=5,21 Hz), 6,92 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,51 (1 H, d, *J*=10,43 Hz), 7,75 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,88 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 8,44 (1 H, d, *J*=7,68 Hz), 10,20 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 479,2 (M+1).

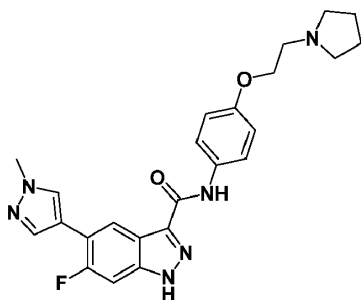


154

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **154**.

- 5 Sólido blanquecino (66,0 mg, 0,135 mmol, rendimiento del 58,6%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,64 - 1,74 (4 H, m), 2,52 - 2,56 (4 H, m), 2,80 (2 H, t, *J*=5,90 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,06 (2 H, t, *J*=5,90 Hz), 6,68 (1 H, dd, *J*=8,23, 2,20 Hz), 7,23 (1 H, t, *J*=8,23 Hz), 7,48 (1 H, dd, *J*=8,10, 1,23 Hz), 7,56 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,62 (1 H, t, *J*=2,06 Hz), 7,86 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,17 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,29 (1 H, s), 13,81 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 449,2 (M+1).

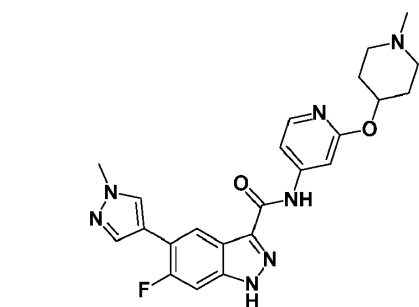
10



155

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **155**.

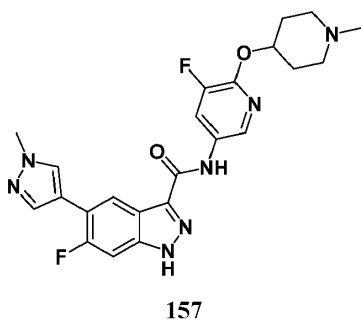
- 15 Sólido blanco (36,0 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 49,2%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,69 (4 H, dt, *J*=6,72, 3,22 Hz), 2,51 - 2,55 (4 H, m), 2,78 (2 H, t, *J*=5,90 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,05 (2 H, t, *J*=5,90 Hz), 6,89 - 6,96 (2 H, m), 7,54 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,78 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,24 (1 H, s), 13,76 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 449,2 (M+1).



156

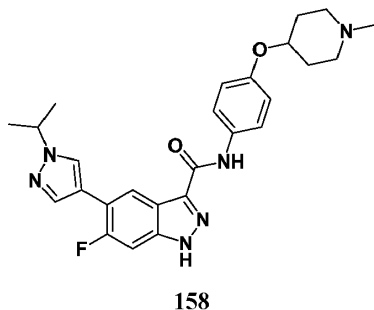
6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **156**.

- 25 Sólido de color beis (81,0 mg, 0,166 mmol, rendimiento del 65,5%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,58 - 1,74 (2 H, m), 1,95 (2 H, a dd, *J*=9,19, 3,70 Hz), 2,11 - 2,22 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,58 - 2,68 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 4,97 (1 H, tt, *J*=8,44, 4,19 Hz), 7,40 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 7,47 (1 H, dd, *J*=5,76, 1,65 Hz), 7,58 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,87 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,04 (1 H, d, *J*=5,76 Hz), 8,18 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,39 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,71 (1 H, s), 13,92 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 450,2 (M+1).



6-Fluoro-N-(5-fluoro-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **157**.

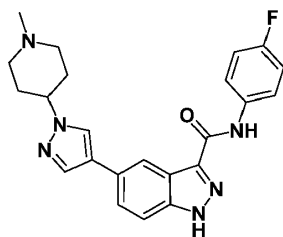
- 5 Sólido blanco (120,0 mg, 0,257 mmol, rendimiento del 67,4%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,65 - 1,75 (2 H, m), 1,94 - 2,02 (2 H, m), 2,14 - 2,22 (2 H, s a), 2,18 (3 H, s), 2,59 - 2,68 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 5,00 - 5,09 (1 H, m), 7,57 (1 H, d, *J*=10,98 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,17 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,23 (1 H, dd, *J*=12,35, 2,20 Hz), 8,38 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,47 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 10,66 (1 H, s), 13,89 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 468,2 (M+1).



10

6-Fluoro-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **158**.

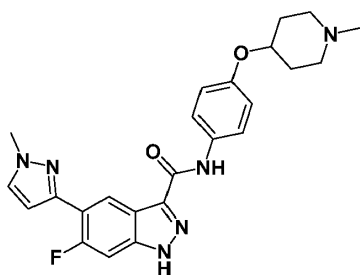
- 15 Sólido blanco (86,0 mg, 0,180 mmol, rendimiento del 74,9%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,47 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,92 (2 H, a dd, *J*=13,31, 2,88 Hz), 2,11 - 2,22 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,56 - 2,66 (2 H, m), 4,27 - 4,36 (1 H, m), 4,58 (1 H, dquin, *J*=13,22, 6,78, 6,78, 6,78, 6,78 Hz), 6,93 (2 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,54 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,77 (2 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 8,40 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,22 (1 H, s), 13,75 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 477,2 (M+1).



20

N-(4-Fluorofenil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **159**.

- 25 Sólido blanco (85,0 mg, 0,203 mmol, rendimiento del 78,4%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,00 - 2,11 (6 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,83 - 2,91 (2 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,19 (2 H, t, *J*=8,92 Hz), 7,61 - 7,67 (1 H, m), 7,69 - 7,74 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,91 - 7,96 (2 H, m), 8,29 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 10,41 (1 H, s), 13,74 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O *m/z* 419,2 (M+1).

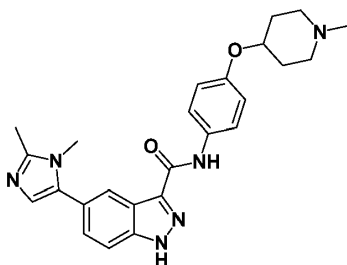


160

6-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **160**.

- 5 Sólido blanquecino (5,2 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 15,8%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,58 - 1,68 (2 H, m), 1,88 - 1,97 (2 H, m), 2,11 - 2,24 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,56 - 2,67 (2 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,32 (1 H, tt, *J*=7,99, 3,81 Hz), 6,61 (1 H, dd, *J*=4,53, 2,06 Hz), 6,94 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,53 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,77 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,80 (1 H, d, *J*=2,20 Hz), 8,76 (1 H, d, *J*=7,68 Hz), 10,25 (1 H, s), 13,79 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 449,25 (M+1).

10

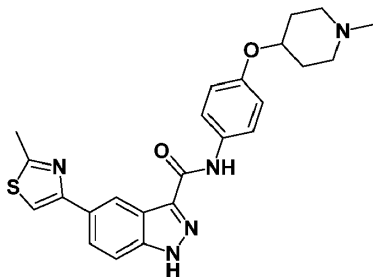


161

5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **161**.

- 15 Sólido blanquecino (30,0 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 70,3%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,88 - 1,97 (2 H, m), 2,12 - 2,21 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 3,54 (3 H, s), 4,27 - 4,36 (1 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,93 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,50 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,73 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 7,76 (2 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,19 (1 H, s), 10,24 (1 H, s), 13,83 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 445,2 (M+1).

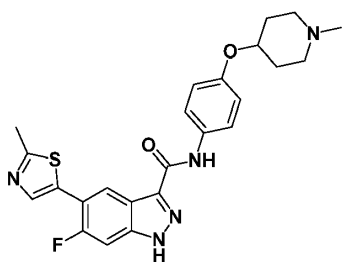
20



162

N-(4-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida **162**.

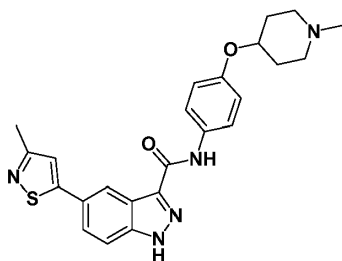
- 25 Sólido blanquecino (16,0 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 31,7%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,68 (2 H, a d, *J*=7,96 Hz), 1,95 (2 H, s a), 2,29 (3 H, s a), 2,35 (2 H, s a), 2,70 - 2,82 (2 H, m), 2,75 (3 H, s), 4,37 (1 H, s a), 6,95 (2 H, a d, *J*=8,78 Hz), 7,69 (1 H, a d, *J*=8,78 Hz), 7,80 (2 H, a d, *J*=8,51 Hz), 7,93 (1 H, s), 8,03 (1 H, a d, *J*=8,78 Hz), 8,82 (1 H, s), 10,23 (1 H, s), 13,80 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S *m/z* 448,2 (M+1).



163

6-Fluoro-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metilthiazol-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida **163**.

- 5 Sólido blanquecino (13,7 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 87,9%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,74 - 1,88 (2 H, m), 1,97 - 2,10 (2 H, m), 2,58 (3 H, s a), 2,72 (3 H, s), 2,75 - 2,93 (2 H, m), 3,00 - 3,14 (2 H, m), 4,49 (1 H, s a), 6,99 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,67 (1 H, d, *J*=11,25 Hz), 7,79 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 8,42 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 10,34 (1 H, s), 13,98 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S *m/z* 466,15 (M+1).



164

5-(3-Metilisotiazol-5-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida **164**.

- 15 Sólido de color tostado (15,6 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 31,4%). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,72 (2 H, m), 1,90 - 1,99 (2 H, m), 2,18 - 2,33 (2 H, m), 2,24 (3 H, s a), 2,47 (3 H, s), 2,62 - 2,76 (2 H, m), 4,35 (1 H, s a), 6,95 (2 H, d, *J*=9,06 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,76 - 7,83 (4 H, m), 8,49 (1 H, s), 10,31 (1 H, s), 13,96 (1 H, s a); ESIMS hallada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S *m/z* 448,2 (M+1).

### Ejemplo 3.

20 El ensayo de examen para determinar la actividad de Wnt se describe de la siguiente manera. Pueden generarse líneas de células indicadoras transduciendo de manera estable líneas de células cancerosas (por ejemplo, cáncer de colon) o células primarias (por ejemplo, células intestinales IEC-6) con un constructo lentiviral que incluye un promotor sensible a Wnt que impulsa la expresión del gen de luciferasa de la luciérnaga.

- 25 Se transdujeron células de carcinoma de colon SW480 con un vector lentiviral que expresaba luciferasa con un promotor de Sp5 humano que consistía en una secuencia de ocho sitios de unión a TCF/LEF. Se seleccionaron células SW480 que expresaban de manera estable el gen indicador de Sp5-Luc y un gen de resistencia a higromicina mediante tratamiento con 150 µg/ml de higromicina durante 7 días. Se expandieron estas células SW480 transducidas de manera estable en cultivo celular y se usaron para todas las actividades de examen adicionales. Se disolvió cada compuesto en DMSO como disolución madre 10 mM y se usaron para preparar placas de fuente de compuesto. Se realizó la dilución en serie (1:3, curvas de dosis-respuesta de 10 puntos empezando a partir de 10 µM) y la transferencia de compuesto usando el dispositivo ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo de fondo sólido blanco de 384 pocillos (Greiner Bio-One) con relleno de DMSO apropiado para una concentración en DMSO final del 0,1%. Para ensayos de gen indicador de Sp5-Luc, se sembraron las células en placas a 4.000 células/pocillo en placas de 384 pocillos con un medio DMEM que contenía suero bovino fetal al 1% y el 1% de penicilina-estreptomina y se incubaron durante de 36 a 48 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Tras la incubación, se añadieron 15 µl de reactivo de luminiscencia BriteLite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo de las placas de ensayo de 384 pocillos. Se colocaron las placas en un agitador orbital durante 2 min y después se cuantificó la luminiscencia usando el lector de placas Envision (Perkin Elmer). Se normalizaron las lecturas frente a células tratadas únicamente con DMSO y se usaron las actividades normalizadas para cálculos de CE<sub>50</sub> usando la característica de regresión no lineal de dosis-respuesta logarítmica log (inhibidor) frente a respuesta-pendiente variable (cuatro parámetros) disponible en GraphPad Prism 5.0 (o Dotmatics). Para la CE<sub>50</sub> de >10 µM, se proporciona la inhibición en porcentaje a 10 µM.

- 45 La tabla 2 muestra la actividad medida para compuestos de fórmula I representativos tal como se describen en el presente documento.



Tabla 2.

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (μM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (μM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (μM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (μM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 1         | 0,358                 | 37        | 0,747                 | 73        | 1,549                 | 128       | 0,180                 |
| 2         | 0,819                 | 38        | >10                   | 74        | 2,167                 | 129       | 6,115                 |
| 3         | >10                   | 39        | 3,881                 | 75        | 0,542                 | 131       | >10                   |
| 4         | 3,835                 | 40        | 1,717                 | 76        | 1,287                 | 132       | >10                   |
| 5         | 0,655                 | 41        | 0,828                 | 77        | 0,411                 | 133       | >10                   |
| 6         | 0,325                 | 42        | 0,507                 | 78        | 0,249                 | 134       | >10                   |
| 7         | 2,600                 | 43        | >10                   | 79        | 0,266                 | 135       | >10                   |
| 8         | 0,565                 | 44        | 0,279                 | 80        | 8,515                 | 137       | 4,235                 |
| 9         | 1,980                 | 45        | 1,649                 | 81        | 0,115                 | 138       | 0,125                 |
| 10        | 3,405                 | 46        | 1,462                 | 82        | 1,465                 | 139       | 0,335                 |
| 11        | >10                   | 47        | 4,580                 | 83        | 0,275                 | 140       | 0,713                 |
| 12        | 5,470                 | 48        | 0,239                 |           |                       | 141       | 0,079                 |
| 13        | >10                   | 49        | 0,256                 |           |                       | 142       | 0,130                 |
| 14        | 0,903                 | 50        | 1,191                 | 86        | 1,838                 | 143       | 0,090                 |
| 15        | >10                   | 51        | 0,560                 | 87        | 0,216                 | 144       | >10                   |
| 16        | >10                   | 52        | >10                   | 88        | 0,435                 | 145       | 0,345                 |
| 17        | >10                   | 53        | 1,842                 | 89        | 4,338                 |           |                       |
| 18        | 0,801                 | 54        | 4,381                 | 90        | 2,127                 | 147       | 3,869                 |
| 19        | 1,046                 | 55        | 0,428                 | 91        | 1,130                 | 148       | 4,489                 |
| 20        | >10                   | 56        | 0,376                 | 92        | 2,309                 | 149       | 0,217                 |
| 21        | >10                   | 57        | 1,086                 | 93        | 1,586                 | 150       | 0,248                 |
| 22        | 2,014                 | 58        | 1,503                 | 94        | 0,798                 | 151       | 0,113                 |
| 23        | 0,768                 | 59        | 0,555                 | 95        | 0,175                 | 152       | 1,460                 |
| 24        | 1,336                 | 60        | 3,848                 | 96        | 0,165                 | 153       | >10                   |
| 25        | >10                   | 61        | >10                   | 97        | 0,269                 | 154       | 0,306                 |
| 26        | 1,184                 | 62        | 2,280                 | 98        | 0,100                 | 155       | 0,315                 |
| 27        | 0,677                 | 63        | 9,435                 | 99        | 0,840                 | 156       | 0,109                 |
| 28        | 0,688                 | 64        | 0,937                 | 100       | 1,025                 | 157       | 1,149                 |
| 29        | >10                   | 65        | 0,805                 | 101       | >10                   | 158       | 1,161                 |
| 30        | >10                   | 66        | 0,953                 | 106       | 0,685                 | 159       | 0,680                 |
| 31        | 0,610                 | 67        | 0,549                 | 119       | 3055                  | 160       | 3,560                 |
| 32        | 1,830                 | 68        | 0,264                 | 122       | 0,205                 | 161       | 0,642                 |
| 33        | 0,267                 | 69        | 0,308                 | 124       | 0,140                 | 162       | >10                   |
| 34        | >10                   | 70        | 0,512                 | 125       | 0,355                 | 163       | 1,530                 |
| 35        | 0,345                 | 71        | 1,493                 | 126       | 0,335                 | 164       | 1,385                 |
| 36        | 0,474                 | 72        | 0,545                 | 127       | 0,100                 |           |                       |

5 **Ejemplo 4.**

Se examinaron compuestos representativos usando el procedimiento de ensayo para determinar la actividad cinasa de DYRK1A tal como se describe a continuación.

- 10 Se disolvió cada compuesto en DMSO como disolución madre 10 mM y se usaron para preparar placas de fuente de compuesto. Se realizó la dilución en serie (1:3, curvas de dosis-respuesta de 11 puntos desde 10 μM hasta 0,00016 μM) y la transferencia de compuesto usando el dispositivo ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de fondo redondo de paredes negras de 1536 pocillos (Corning).

5 Se realizó el ensayo de cinasa DYRK1A usando el kit de ensayo Z-lyte de péptido Ser/Thr 18 según las instrucciones del fabricante (Life Technologies, una división de Thermo-Fisher). Se trata de un ensayo no radiactivo que usa transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre cumarina y fluoresceína para detectar la actividad cinasa que se representa como una razón de emisión de cumarina/emisión de fluoresceína.

10 En resumen, se prepararon cinasa DYRK1A recombinante, ATP y péptido Ser/Thr 18 en tampón de cinasa 1X hasta concentraciones finales de 0,19 µg/ml, 30 µM y 4 µM, respectivamente. Se dejó incubar la mezcla con los compuestos representativos durante una hora a temperatura ambiente. Todas las reacciones se realizaron por duplicado. Las formas no fosforilada ("control al 0%") y fosforilada ("control al 100%") de Ser/Thr 18 sirvieron como reacciones de control. Adicionalmente, se realizó una curva de dosis-respuesta de 11 puntos de estaurosporina (máximo de 1 µM) para servir como control de compuesto positivo.

15 Tras la incubación, se diluyó reactivo de revelado A en tampón de revelado, después se añadió a la reacción y se dejó incubar adicionalmente durante una hora a temperatura ambiente. Se leyó la placa a ex. de 400, em. de 455, para detectar la señal de cumarina y a ex. de 400, em. de 520, para medir la señal (lector de placas de múltiples etiquetas EnVision, PerkinElmer).

20 Se calculó la razón de emisión (Em) como una razón de la señal de emisión de cumarina (C) (a 445 nm)/señal de emisión de fluoresceína (F) (a 520 nm). Después se calculó el porcentaje de fosforilación usando la siguiente fórmula:  $[1 - ((\text{razón de Em} \times F100\%) - C100\%) / ((C0\% - C100\%) + (\text{razón de Em} \times (F100\% - F0\%)))]$ . Se generaron curvas de dosis-respuesta y se calcularon los valores de concentración inhibitoria (CI<sub>50</sub>) usando ajuste de curva de regresión no lineal en el software Studies de Dotmatics (Bishops Stortford, R.U.).

25 La tabla 3 muestra la actividad medida para compuestos de fórmula I representativos tal como se describen en el presente documento.

**Tabla 3.**

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 1         | 0,030                 | 37        | 0,005                 | 73        | 0,003                 | 128       | 0,005                 |
| 2         | 0,025                 | 38        | >10                   | 74        | 0,305                 | 129       | 0,030                 |
| 3         | 0,134                 | 39        | 0,022                 | 75        | 0,003                 | 131       | 0,220                 |
| 4         | 0,026                 | 40        | 0,045                 | 76        | 0,107                 | 132       | 0,453                 |
| 5         | 0,025                 | 41        | 0,250                 | 77        | 0,004                 | 133       | 0,930                 |
| 6         | 0,207                 | 42        | 0,028                 | 78        | 0,001                 | 134       | 0,482                 |
| 7         | 0,055                 | 43        | 0,067                 | 79        | 0,002                 | 135       | 0,439                 |
| 8         | 0,031                 | 44        | 0,007                 | 80        | 0,019                 | 137       | 8,291                 |
| 9         | 0,018                 | 45        | 0,006                 | 81        | 0,001                 | 138       | 0,006                 |
| 10        | 0,016                 | 46        | 4,450                 | 82        | 0,007                 | 139       | 0,004                 |
| 11        | 0,198                 | 47        | 0,190                 | 83        | 0,002                 | 140       | 0,002                 |
| 12        | 0,171                 | 48        | 0,023                 |           |                       | 141       | 0,001                 |
| 13        | 0,046                 | 49        | 0,015                 |           |                       | 142       | 0,008                 |
| 14        | 0,018                 | 50        | 0,034                 | 86        | 0,098                 | 143       | 0,005                 |
| 15        | 0,036                 | 51        | 0,016                 | 87        | 0,008                 | 144       | 0,008                 |
| 16        | 0,378                 | 52        | 0,011                 | 88        | 0,016                 | 145       | 0,037                 |
| 17        | >10                   | 53        | 0,027                 | 89        | 0,304                 |           |                       |
| 18        | 0,121                 | 54        | 0,244                 | 90        | 0,329                 | 147       | 0,026                 |
| 19        | 0,117                 | 55        | 0,037                 | 91        | 0,050                 | 148       | 0,049                 |
| 20        | 0,013                 | 56        | 0,027                 | 92        | 0,039                 | 149       | 0,001                 |
| 21        | 1,820                 | 57        | 1,050                 | 93        | 0,006                 | 150       | 0,004                 |
| 22        | 0,025                 | 58        | 0,053                 | 94        | 0,004                 | 151       | 0,005                 |
| 23        | 0,001                 | 59        | 0,028                 | 95        | 0,001                 | 152       | 0,038                 |
| 24        | 0,002                 | 60        | 1,500                 | 96        | 0,001                 | 153       | 1,213                 |

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 25        | 0,618                 | 61        | 9,940                 | 97        | 0,002                 | 154       | 0,005                 |
| 26        | 0,005                 | 62        | 3,920                 | 98        | 0,002                 | 155       | 0,001                 |
| 27        | 0,004                 | 63        | 0,767                 | 99        | 0,813                 | 156       | 0,002                 |
| 28        | 0,002                 | 64        | 0,016                 | 100       | 0,046                 | 157       | 0,001                 |
| 29        | >10                   | 65        | 0,004                 | 101       | 0,408                 | 158       | 0,023                 |
| 30        | 0,012                 | 66        | 0,002                 | 106       | 0,040                 | 159       | 0,023                 |
| 31        | 0,026                 | 67        | 0,009                 | 119       | 0,021                 | 160       | 0,061                 |
| 32        | 0,005                 | 68        | 0,001                 | 122       | 0,002                 | 161       | 0,005                 |
| 33        | 0,024                 | 69        | 0,002                 | 124       | 0,001                 | 162       | 0,141                 |
| 34        | 0,016                 | 70        | 0,005                 | 125       | 0,008                 | 163       | 0,004                 |
| 35        | 0,261                 | 71        | 0,025                 | 126       | 0,009                 | 164       | 0,003                 |
| 36        | 0,007                 | 72        | 0,006                 | 127       | 0,004                 |           |                       |

### Ejemplo 5.

5 Se examinaron compuestos representativos usando el procedimiento de ensayo para determinar la actividad cinasa de GSK3β tal como se describe a continuación.

10 Se disuelve cada compuesto en DMSO como disolución madre 10 mM y se usan para preparar placas de fuente de compuesto. Se realizó la dilución en serie (1:3, curvas de dosis-respuesta de 11 puntos desde 10 µM hasta 0,0003 µM) y la transferencia de compuesto usando el dispositivo ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de fondo redondo de paredes negras de 1536 pocillos (Corning).

15 Se realiza el ensayo de cinasa GSK3β usando el kit de ensayo Z-lyte de péptido Ser/Thr 09 según las instrucciones del fabricante (Life Technologies, una división de Thermo-Fisher). Se trata de un ensayo no radiactivo que usa transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre cumarina y fluoresceína para detectar la actividad cinasa que se representa como razón de emisión de cumarina/emisión de fluoresceína.

20 En resumen, se preparan cinasa GSK3β recombinante, ATP y péptido Ser/Thr 09 en tampón de cinasa 1X hasta concentraciones finales de 0,04 µg/ml, 46 µM y 4 µM, respectivamente. Se deja incubar la mezcla con los compuestos representativos durante una hora a temperatura ambiente. Todas las reacciones se realizaron por duplicado. Las formas no fosforilada ("control al 0%") y fosforilada ("control al 100%") de Ser/Thr 18 sirven como reacciones de control.

25 Tras la incubación, se añade tampón de revelado diluido a la reacción y se deja incubar adicionalmente durante una hora a temperatura ambiente. Se lee la placa a ex. de 400, em. de 455, para detectar la señal de cumarina y a ex. de 400, em. de 520, para medir la señal (lector de placas de múltiples etiquetas EnVision, PerkinElmer).

30 Se calcula la razón de emisión (Em) como una razón de la señal de emisión de cumarina (C) (a 445 nm)/señal de emisión de fluoresceína (F) (a 520 nm). Después se calcula el porcentaje de fosforilación usando la siguiente fórmula:  $[1 - ((\text{razón de Em} \times F100\%) - C100\%) / ((C0\% - C100\%) + (\text{razón de Em} \times (F100\% - F0\%)))]$ .

35 Se generan curvas de dosis-respuesta y se calculan los valores de concentración inhibitoria (CI<sub>50</sub>) usando ajuste de curva de regresión no lineal en el software Studies de Dotmatics (Bishops Stortford, R.U.).

La tabla 4 muestra la actividad de compuestos de fórmula I representativos tal como se proporcionan en el presente documento.

**Tabla 4.**

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 1         | 0,028                 | 37        | 0,014                 | 73        | 0,068                 | 128       | 0,633                 |
| 2         | 0,011                 | 38        | >10                   | 74        | 0,878                 | 129       | 0,087                 |
| 3         | 0,106                 | 39        | 0,033                 | 75        | 0,039                 | 131       | 0,027                 |
| 4         | 0,024                 | 40        | 0,687                 | 76        | 0,302                 | 132       | 0,106                 |
| 5         | 0,008                 | 41        | 0,076                 | 77        | 0,026                 | 133       | 1,354                 |
| 6         | 0,015                 | 42        | 0,029                 | 78        | 0,018                 | 134       | 0,046                 |

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 7         | 0,255                 | 43        | 1,056                 | 79        | 0,060                 | 135       | 0,043                 |
| 8         | 0,022                 | 44        | 0,007                 | 80        | 0,783                 | 137       | 1,338                 |
| 9         | 0,006                 | 45        | 0,031                 | 81        | 0,035                 | 138       | 0,193                 |
| 10        | 0,009                 | 46        | 0,704                 | 82        | 0,041                 | 139       | 0,020                 |
| 11        | 0,020                 | 47        | 0,674                 | 83        | 0,074                 | 140       | 0,005                 |
| 12        | 0,038                 | 48        | 0,260                 |           |                       | 141       | 0,004                 |
| 13        | 0,024                 | 49        | 0,187                 |           |                       | 142       | 0,208                 |
| 14        | 0,023                 | 50        | 0,476                 | 86        | 0,354                 | 143       | 0,052                 |
| 15        | 0,058                 | 51        | 0,558                 | 87        | 0,182                 | 144       | 6,443                 |
| 16        | 0,041                 | 52        | 0,011                 | 88        | 0,774                 | 145       | 0,041                 |
| 17        | >10                   | 53        | 0,001                 | 89        | 0,656                 |           |                       |
| 18        | 0,060                 | 54        | 2,080                 | 90        | 0,403                 | 147       | 0,015                 |
| 19        | 0,064                 | 55        | 1,230                 | 91        | 0,332                 | 148       | 0,057                 |
| 20        | 0,021                 | 56        | 0,330                 | 92        | 0,699                 | 149       | 0,049                 |
| 21        | 0,903                 | 57        | 5,380                 | 93        | 0,430                 | 150       | 0,052                 |
| 22        | 0,061                 | 58        | 3,020                 | 94        | 0,272                 | 151       | 0,080                 |
| 23        | 0,005                 | 59        | 1,290                 | 95        | 0,046                 | 152       | 0,065                 |
| 24        | 0,022                 | 60        | >10                   | 96        | 0,030                 | 153       | >10                   |
| 25        | 0,788                 | 61        | 9,370                 | 97        | 0,098                 | 154       | 0,020                 |
| 26        | 0,034                 | 62        | >10                   | 98        | 0,208                 | 155       | 0,038                 |
| 27        | 0,012                 | 63        | 2,320                 | 99        | 0,068                 | 156       | 0,053                 |
| 28        | 0,011                 | 64        | 0,021                 | 100       | 0,043                 | 157       | 0,020                 |
| 29        | >10                   | 65        | 0,044                 | 101       | 0,086                 | 158       | 0,349                 |
| 30        | 0,061                 | 66        | 0,065                 | 106       | 0,014                 | 159       | 0,548                 |
| 31        | 0,055                 | 67        | 0,035                 | 119       | 0,041                 | 160       | 3,256                 |
| 32        | 0,031                 | 68        | 0,006                 | 122       | 0,038                 | 161       | 0,120                 |
| 33        | 0,036                 | 69        | 0,020                 | 124       | 0,023                 | 162       | 5056                  |
| 34        | 0,050                 | 70        | 0,025                 | 125       | 0,278                 | 163       | 0,094                 |
| 35        | 0,157                 | 71        | 0,169                 | 126       | 0,237                 | 164       | 0,088                 |
| 36        | 0,023                 | 72        | 0,040                 | 127       | 0,245                 |           |                       |

**Ejemplo 6.**

5 Se examinaron compuestos representativos usando el procedimiento de ensayo para evaluar el efecto sobre la viabilidad celular tal como se describe a continuación.

10 Se transdujeron células de carcinoma de colon SW480 con un vector lentiviral que expresaba luciferasa con un promotor de Sp5 humano que consistía en una secuencia de ocho sitios de unión a TCF/LEF. Se seleccionaron células SW480 que expresaban de manera estable el gen indicador de Sp5-Luc y un gen de resistencia a higromicina mediante tratamiento con 150 µg/ml de higromicina durante 7 días. Se expandieron estas células SW480 transducidas de manera estable en cultivo celular y se usaron para todas las actividades de examen adicionales. Se disolvió cada compuesto en DMSO como disolución madre 10 mM y se usaron para preparar placas de fuente de compuesto. Se realizó la dilución en serie (1:3, curvas de dosis-respuesta de 8 puntos desde 10 µM hasta 0,0045 µM) y la transferencia de compuesto usando el dispositivo ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo de fondo sólido blanco de 384 pocillos (Greiner Bio-One) con relleno de DMSO apropiado para una concentración en DMSO final del 0,1%.

20 Para los ensayos de viabilidad celular, se sembraron las células en placas a 2.000 células/pocillo en placas de 384 pocillos con un medio DMEM que contenía suero bovino fetal al 1% y el 1% de penicilina-estreptomicina y se incubaron durante de cuatro días a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Ocho repeticiones de células tratadas con DMSO sirvieron como controles y se realizaron por duplicado células tratadas con compuesto.

Tras la incubación, se añadieron 10 µl de CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo y se dejó incubar durante aproximadamente 12 minutos. Este reactivo "da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en cultivo, lo cual concuerda con informes anteriores. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente de "tipo brillante", producida mediante la reacción de luciferasa (Promega.com)".

Tras la incubación, se leyeron las placas a ex. de 560 nm, em. de 590 nm (Cytation 3, BioTek). Se generaron curvas de dosis-respuesta y se calcularon valores de concentración de CE<sub>50</sub> usando un ajuste de curva de regresión no lineal en el software GraphPad Prism (San Diego, CA) o Studies de Dotmatics (Bishops Stortford, R.U.). Para la CE<sub>50</sub> de >10 µM, se proporciona la inhibición en porcentaje a 10 µM.

La tabla 5 muestra la actividad de compuestos de fórmula I representativos tal como se proporcionan en el presente documento.

15 **Tabla 5.**

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 1         | 2,575                 | 37        | 0,849                 | 73        | 6,968                 | 128       | 0,493                 |
| 2         | 5,984                 | 38        | >10                   | 74        | >10                   | 129       | 3,015                 |
| 3         | 8,951                 | 39        | 1,310                 | 75        | 1,100                 | 131       | 3037                  |
| 4         | 2,550                 | 40        | 1,083                 | 76        | 6,200                 | 132       | >10                   |
| 5         | 2,525                 | 41        | 3,001                 | 77        | 2,831                 | 133       | >10                   |
| 6         | 0,737                 | 42        | >10                   | 78        | 0,454                 | 134       | >10                   |
| 7         | 5,600                 | 43        | >10                   | 79        | 0,140                 | 135       | >10                   |
| 8         | 0,511                 | 44        | 1,519                 | 80        | 5,000                 | 137       | 5,222                 |
| 9         | 1,328                 | 45        | 4,768                 | 81        | 0,139                 | 138       | 0,105                 |
| 10        | 1,075                 | 46        | 4,500                 | 82        | 1,250                 | 139       | 0,473                 |
| 11        | 1,939                 | 47        | >10                   | 83        | 0,220                 | 140       | 2,600                 |
| 12        | 2,257                 | 48        | 0,354                 |           |                       | 141       | 0,064                 |
| 13        | >10                   | 49        | 0,208                 |           |                       | 142       | 0,116                 |
| 14        | >10                   | 50        | 0,648                 | 86        | >10                   | 143       | 0,060                 |
| 15        | 2,598                 | 51        | 0,305                 | 87        | 0,554                 | 144       | 1,300                 |
| 16        | 7,892                 | 52        | >10                   | 88        | 0,338                 | 145       | 0,372                 |
| 17        | >10                   | 53        | >10                   | 89        | 4,600                 |           |                       |
| 18        | 7,463                 | 54        | >10                   | 90        | 7,394                 | 147       | 6703                  |
| 19        | 3073                  | 55        | 1,343                 | 91        | 2,100                 | 148       | 8,021                 |
| 20        | >10                   | 56        | 0,201                 | 92        | >10                   | 149       | 0,331                 |
| 21        | >10                   | 57        | 0,570                 | 93        | 0,823                 | 150       | 0,214                 |
| 22        | >10                   | 58        | 0,328                 | 94        | 0,732                 | 151       | 0,258                 |
| 23        | 0,409                 | 59        | 0,327                 | 95        | 0,286                 | 152       | 0,783                 |
| 24        | 0,829                 | 60        | 3,727                 | 96        | 0,118                 | 153       | >10                   |
| 25        | 6,019                 | 61        | >10                   | 97        | 0,354                 | 154       | 0,414                 |
| 26        | 0,849                 | 62        | >10                   | 98        | 0,116                 | 155       | 0,414                 |
| 27        | 6,452                 | 63        | 0,768                 | 99        | 5,184                 | 156       | 0,064                 |
| 28        | 0,442                 | 64        | 1,700                 | 100       | 8,017                 | 157       | 1,300                 |
| 29        | 9,242                 | 65        | 1,100                 | 101       | >10                   | 158       | 0,784                 |
| 30        | >10                   | 66        | 0,759                 | 106       | >10                   | 159       | 0,810                 |
| 31        | >10                   | 67        | 1,000                 | 119       | 1,874                 | 160       | 2,600                 |
| 32        | 1,323                 | 68        | 0,360                 | 122       | 0,380                 | 161       | 0,833                 |
| 33        | >10                   | 69        | 0,191                 | 124       | 0,170                 | 162       | 4600                  |

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto  | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto  | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|-----------------------|
| <b>34</b> | 1,842                 | <b>70</b> | 0,518                 | <b>125</b> | 0,664                 | <b>163</b> | 0,331                 |
| <b>35</b> | 8,280                 | <b>71</b> | 1,100                 | <b>126</b> | 1,534                 | <b>164</b> | 0,268                 |
| <b>36</b> | 0,691                 | <b>72</b> | 0,228                 | <b>127</b> | 0,093                 |            |                       |

### Ejemplo 7.

Se examinaron compuestos representativos usando fibroblastos humanos primarios (derivados a partir de pacientes con IPF) tratados con TGF-β1 para determinar su capacidad para inhibir el proceso fibrótico.

*Cultivo celular de fibroblastos humanos:* Se obtuvieron fibroblastos humanos primarios derivados a partir de pacientes con IPF (células LL29) [Xiaoqiu Liu, et al., "Fibrotic Lung Fibroblasts Show Blunted Inhibition by cAMP Due to Deficient cAMP Response Element-Binding Protein Phosphorylation", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005), 315(2), 678-687; Watts, K. L., et al., "RhoA signaling modulates cyclin D1 expression in human lung fibroblasts; implications for idiopathic pulmonary fibrosis", *Respiratory Research* (2006), 7(1), 88] a partir de la Colección americana de cultivos tipo (ATCC) y se expandieron en medio F12 complementado con suero bovino fetal al 15% y el 1% de penicilina/estreptomicina.

*Examen de compuestos:* Se disolvió cada compuesto en DMSO como disolución madre 10 mM y se usaron para preparar placas de fuente de compuesto. Se realizó la dilución en serie (1:2, curvas de dosis-respuesta de 11 puntos desde 10 µM hasta 0,94 nM) y la transferencia de compuesto usando el dispositivo ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo de fondo transparente de 384 pocillos (Greiner Bio-One) con relleno de DMSO apropiado para una concentración en DMSO final del 0,1%. Se sembraron células LL29 en placas a 1.500 células/pocillo en 70 µl/pocillo de medio F12 complementado con suero bovino fetal al 1%. Se añadió TGF-β1 (Peprotech; 20 ng/ml) a las placas para inducir fibrosis (ref. 1 y 2 anteriores). Se usaron pocillos tratados con TGF-β1 y que contenían DMSO como control positivo, y células con tan solo DMSO fueron control negativo. Se incubaron células a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% durante 4 días. Tras la incubación durante 4 días, se añadió tinción de ácido nucleico verde SYTOX (Life Technologies [Thermo Fisher Scientific]) a los pocillos a una concentración final de 1 µM y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Después se fijaron las células usando formaldehído al 4% (Electron Microscopy Sciences), se lavaron 3 veces con PBS seguido por bloqueo y permeabilización usando albúmina de suero bovino al 3% (BSA; Sigma) y Triton X-100 al 0,3% (Sigma) en PBS. Después se tiñeron las células con anticuerpo específico para α-actina de músculo liso (αSMA; Abcam) (ref. 1 y 2 anteriores) en albúmina de suero bovino al 3% (BSA; Sigma) y Triton X-100 al 0,3% (Sigma) en PBS, y se incubaron durante la noche a 4°C. Después se lavaron las células 3 veces con PBS, seguido por incubación con anticuerpo secundario conjugado con Alexa Fluor-647 (Life Technologies [Thermo Fisher Scientific]) y DAPI en albúmina de suero bovino al 3% (BSA; Sigma) y Triton X-100 al 0,3% (Sigma) en PBS a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se lavaron células 3 veces con PBS y se sellaron las placas para la obtención de imágenes. Se obtuvieron imágenes de tinción de αSMA mediante excitación a 630 nm y emisión a 665 nm y se cuantificaron usando el programa de análisis compartimental en CellInsight CX5 (Thermo Scientific). Se excluyeron las células muertas o apoptóticas del análisis basándose en tinción verde SYTOX positiva. Se contó el % de células totales positivas para αSMA en cada pocillo y se normalizó con respecto al promedio de 11 pocillos tratados con TGF-β1 en la misma placa usando el software Studies de Dotmatics. Se usaron los promedios normalizados (cambio en veces con respecto al control sin tratar) de 3 pocillos repetidos para cada concentración de compuesto para crear curvas de dosis-respuesta y se calcularon los valores de CE<sub>50</sub> usando un ajuste de curva de regresión no lineal en el software Studies de Dotmatics. Para la CE<sub>50</sub> de >10 µM, se proporciona la inhibición en porcentaje a 10 µM.

La tabla 6 muestra la actividad de compuestos de fórmula I representativos tal como se proporcionan en el presente documento.

**Tabla 6.**

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto  | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|------------|-----------------------|
| <b>1</b>  | 0,160                 | <b>37</b> | 0,118                 | <b>73</b> | 0,799                 | <b>128</b> | 0,439                 |
| <b>2</b>  | 0,075                 | <b>38</b> | >10                   | <b>74</b> | 0,035                 | <b>129</b> | 1,842                 |
| <b>3</b>  | 2,581                 | <b>39</b> | 0,272                 | <b>75</b> | 0,159                 | <b>131</b> | 4,491                 |
| <b>4</b>  | 0,171                 | <b>40</b> | 0,068                 | <b>76</b> | 0,174                 | <b>132</b> | >10 (48,8%)           |
| <b>5</b>  | 0,151                 | <b>41</b> | 0,342                 | <b>77</b> | 0,291                 | <b>133</b> | >10 (35,8%)           |
| <b>6</b>  | 0,148                 | <b>42</b> | 1,363                 | <b>78</b> | 0,545                 | <b>134</b> | 1,074                 |
| <b>7</b>  | >10                   | <b>43</b> | 2,171                 | <b>79</b> | 0,061                 | <b>135</b> | >10                   |
| <b>8</b>  | 0,146                 | <b>44</b> | 0,199                 | <b>80</b> | 1,302                 | <b>137</b> | 2,086                 |

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 9         | 0,324                 | 45        | 0,355                 | 81        | 0,341                 | 138       | 0,435                 |
| 10        | 0,331                 | 46        | 0,543                 | 82        | 0,288                 | 139       | 1,239                 |
| 11        | >10                   | 47        | 5,211                 | 83        | 0,250                 | 140       | 0,301                 |
| 12        | 0,621                 | 48        | 0,449                 |           |                       | 141       | 0,103                 |
| 13        | 1,391                 | 49        | 1,006                 |           |                       | 142       | 0,115                 |
| 14        | 0,114                 | 50        | 1,113                 | 86        | 1,192                 | 143       | 0,207                 |
| 15        | 3,316                 | 51        | 0,816                 | 87        | 0,672                 | 144       | 2,186                 |
| 16        | 1,013                 | 52        | 0,540                 | 88        | 0,624                 | 145       | 0,100                 |
| 17        | 1,195                 | 53        | >10                   | 89        | 1,196                 |           |                       |
| 18        | 0,950                 | 54        | 2,917                 | 90        | >10                   | 147       | 0,723                 |
| 19        | 1,178                 | 55        | 0,236                 | 91        | 1,487                 | 148       | 4,625                 |
| 20        | 3,407                 | 56        | 1,533                 | 92        | 0,313                 | 149       | >10                   |
| 21        | 0,294                 | 57        | 0,597                 | 93        | 1,204                 | 150       | 0,317                 |
| 22        | 2,199                 | 58        | 5,139                 | 94        | 1,385                 | 151       | >10                   |
| 23        | 0,149                 | 59        | 2,543                 | 95        | 0,195                 | 152       | 1,120                 |
| 24        | 0,125                 | 60        | 1,283                 | 96        | 0,367                 | 153       | >10                   |
| 25        | 1,892                 | 61        | 0,009                 | 97        | 0,291                 | 154       | 1,127                 |
| 26        | >10                   | 62        | 3,105                 | 98        | 0,119                 | 155       | 0,167                 |
| 27        | 0,346                 | 63        | 2,028                 | 99        | 0,855                 | 156       | 1,378                 |
| 28        | 0,409                 | 64        | 1,527                 | 100       | 2,357                 | 157       | 2,578                 |
| 29        | >10                   | 65        | 0,620                 | 101       | >10                   | 158       | 1,146                 |
| 30        | >10                   | 66        | 0,650                 | 106       | 0,795                 | 159       | 1,366                 |
| 31        | 2,456                 | 67        | 0,150                 | 119       | 0,315                 | 160       | 3,240                 |
| 32        | 0,372                 | 68        | 0,074                 | 122       | 2,635                 | 161       | 3,716                 |
| 33        | 0,043                 | 69        | 0,328                 | 124       | 0,101                 | 162       | 2,636                 |
| 34        | 0,439                 | 70        | 0,126                 | 125       | 0,599                 | 163       | 1,005                 |
| 35        | 0,288                 | 71        | 0,322                 | 126       | 2,448                 | 164       | 0,305                 |
| 36        | 0,147                 | 72        | 0,242                 | 127       | 0,048                 |           |                       |

**Ejemplo 8.**

5 Se examinaron compuestos representativos usando el siguiente procedimiento de ensayo para determinar su capacidad para inhibir IL-6 y, por tanto, demostrar sus propiedades antiinflamatorias.

10 *Células mononucleares de sangre periférica humanas:* Se enviaron PB MNC normales recientes (n.º de catálogo PB001, All Cells, Alameda, CA) durante la noche a 4°C y se resuspendieron en medios de ensayo de medio 1640 del instituto Roswell Park Memorial (RPMI), con complemento de GlutaMAX (n.º de catálogo 61870127, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) complementado con el 1% de penicilina-estreptomicina (n.º de catálogo 15140163, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) y suero bovino fetal al 1% (FBS) (n.º de catálogo 16140089, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA).

15 *Examen de compuestos:* Se resuspendieron células mononucleares de sangre periférica humanas normales recientes (huPBMC) en medios de ensayo de FBS al 1%-RPMI con el 1% de penicilina-estreptomicina al 1% hasta una concentración celular de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Se disolvió cada compuesto en DMSO (n.º de catálogo D8418 - 100 ml, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) como disolución madre 10 mM y se usaron para preparar placas de fuente de compuesto. Se realizó la dilución en serie (1:3, curvas de dosis-respuesta de 10 puntos empezando a partir de 10 µM) y transferencia de compuesto usando el dispositivo ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo blancas Proxiplate-Plus de 384 pocillos (n.º de catálogo 6008289, PerkinElmer, Shelton, CT) con relleno de DMSO apropiado para una concentración en DMSO final del 0,25%. Se sembraron huPBMC en placa a 5000 células/pocillo en las placas de ensayo Proxiplate-Plus de 384 pocillos y se incubaron a 37°C-CO<sub>2</sub> al 5% durante 2 horas. Se añadieron 50 ng/ml de lipopolisacáridos de Escherichia coli 0111:B4 (n.º de catálogo L5293-2ML, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) después de 2 horas y se incubaron las células durante otras 22 horas a 37°C-CO<sub>2</sub> al 5%. Después de una incubación de 22 horas, se añadió una mezcla de anticuerpo anti-IL6 XL665 y anti-IL-6 Cryptate diluidos en tampón de reconstitución (n.º de catálogo

## ES 2 945 558 T3

62IL6PEC, Cisbio Inc., Bedford, MA) a cada pocillo. Tras la incubación durante 3 horas a temperatura ambiente, se midió la fluorescencia homogénea de resolución temporal (HTRF) usando el dispositivo Envision (Perkin Elmer, Shelton, CT) a 665 nm y 620 nm. Se usó la razón de fluorescencia a de 665 nm a 620 nm como lectura para la cuantificación de IL-6. Todas las muestras se procesaron por duplicado. Se normalizaron las lecturas con respecto a células tratadas con DMSO y se usaron las actividades normalizadas para los cálculos de CE<sub>50</sub>. Se determinó la CE<sub>50</sub> usando software generado por Dotmatics Limited (Windhill Bishops Stortford Herts, R.U.) usando el procedimiento de ajuste de 4 parámetros Levenberg-Marquardt con gradientes diferentes finitos. Para la CE<sub>50</sub> de >10 µM, se proporciona la inhibición en porcentaje a 10 µM.

5

La tabla 7 muestra la actividad de compuestos de fórmula I representativos tal como se proporcionan en el presente documento.

10

**Tabla 7.**

| Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | CE <sub>50</sub> (µM) |
|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 1         | 1,166                 | 37        | 0,546                 | 80        | 3,444                 | 133       | >10 (20,2%)           |
| 2         | 3009                  | 38        | >10 (8,8%)            | 81        | 1,064                 | 134       | >10 (8,1%)            |
| 3         | 9,069                 | 39        | 1,261                 | 82        | 3,934                 | 135       | >10 (50,6%)           |
| 4         | 2,893                 | 40        | 1,929                 | 83        | 1,239                 | 137       | >10                   |
| 5         | 2,935                 | 41        | 2,861                 |           |                       | 138       | 2,733                 |
| 6         | >10 (37,8%)           | 42        | >10 (10,4%)           |           |                       | 139       | 3,108                 |
| 7         | 2,009                 | 43        | 9,150                 | 86        | >10 (14,8%)           | 140       | 1,249                 |
| 8         | 3,357                 | 44        | 1,027                 | 87        | 3,848                 | 141       | 0,382                 |
| 9         | 1,091                 | 45        | 1,266                 | 88        | 8,781                 | 142       | 1,096                 |
| 10        | 0,903                 | 46        | >10 (48,3%)           | 89        | 6,587                 | 143       | 1,414                 |
| 11        | 3,321                 |           |                       | 90        | >10 (37,0%)           | 144       | >10 (49,0%)           |
| 12        | 1,161                 | 48        | 5,415                 | 91        | >10 (53,6%)           | 145       | 1,144                 |
| 13        | >10                   | 49        | 3,729                 | 92        | >10 (0%)              |           |                       |
| 14        | 3,542                 | 50        | 6,046                 | 93        | >10 (5,5%)            | 147       | 1,066                 |
| 15        | 3,549                 | 51        | 2,557                 | 94        | >10 (5,0%)            | 148       | >10 (24,2%)           |
| 16        | >10 (37,5%)           | 54        | >10 (9,7%)            | 95        | 1,000                 | 149       | >10 (44,7%)           |
| 18        | 3,824                 | 55        | 3,854                 | 96        | 1,211                 | 150       | 3,574                 |
| 19        | 3,682                 | 56        | 2,148                 | 97        | 2,275                 | 151       | 7,366                 |
| 20        | >10 (36,4%)           | 59        | 2,588                 | 98        | 1,125                 | 152       | 6,847                 |
| 21        | >10 (15,5%)           | 60        | 8,977                 | 99        | 3,277                 | 153       | >10 (3,7%)            |
| 22        | >10 (10,2%)           | 63        | >10 (6,2%)            | 100       | >10 (5,5%)            | 154       | 1,864                 |
| 23        | 0,345                 | 65        | 3,176                 | 101       | >10 (14,1%)           | 155       | 2,051                 |
| 24        | 0,419                 | 66        | 1,279                 | 106       | 6,854                 | 156       | 4,291                 |
| 26        | 1,041                 | 68        | >10                   | 119       | 1,931                 | 157       | 1,313                 |
| 27        | 3,821                 | 69        | 1,324                 | 122       | 0,948                 | 158       | 5,990                 |
| 28        | 0,401                 | 70        | 1,375                 | 124       | 0,989                 | 159       | 2,822                 |
| 30        | >10                   | 71        | 4,800                 | 125       | 3,518                 | 160       | >10 (27,9%)           |
| 31        | 4,258                 | 72        | 1,201                 | 126       | 5,776                 | 161       | 3,398                 |
| 32        | 1,269                 | 73        | 1,160                 | 127       | 0,786                 | 162       | 7,686                 |
| 33        | 3,149                 | 74        | >10 (22,1%)           | 128       | 3,278                 | 163       | 8,832                 |
| 34        | 3,106                 | 75        | 1,156                 | 129       | 6,766                 | 164       | 1,332                 |
| 35        | >10 (9,2%)            | 78        | 1,137                 | 131       | >10 (15,1%)           |           |                       |
| 36        | 0,348                 | 79        | 1,755                 | 132       | >10 (12,7%)           |           |                       |



**Ejemplo 9.**

Se examinaron compuestos representativos usando células madre mesenquimatosas humanas primarias (hMSC) para determinar su capacidad para inducir la diferenciación de tenocitos (proceso mediante el cual se desarrolla el tendón).

5 *Cultivo de células madre mesenquimatosas humanas:* Se adquirieron células madre mesenquimatosas humanas primarias (hMSC) de Lonza (Walkersville, MD) y se expandieron en medios de crecimiento de células madre mesenquimatosas (Lonza). Se usaron células entre los pases 3 y 6 para los experimentos.

10 *Examen de compuestos:* Se disolvió cada compuesto en DMSO como disolución madre 10 mM y se usaron para preparar placas de fuente de compuesto. Para el ensayo de diferenciación de tenocitos, se realizó una dilución en serie (1:2, curvas de dosis respuesta de 10 puntos desde 10  $\mu$ M hasta 19,5 nM) y la transferencia de compuesto usando el dispositivo ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) en placas de ensayo de fondo transparente negras de 384 pocillos (Greiner Bio-One) con relleno de DMSO apropiado para una concentración en DMSO final del 0,17%. Se sembraron hMSC en placa a 3.000 células/pocillo en 70  $\mu$ l/pocillo de medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Life Technologies, Carlsbad, CA) con suero bovino fetal al 1% (FBS, Life Technologies). Se usaron factor morfogénico de huesos (BMP) y factor de crecimiento fetal (FGF) (10 ng/ml cada uno, Peprotech, Inc., Rocky Hill, NJ) como controles positivos para la diferenciación mientras que se trataron pocillos de control negativo con 120 nl de DMSO para la normalización y el cálculo de valores de CE<sub>50</sub>. Se incubaron células a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% durante 4 días. Se fijaron células usando formaldehído al 4% (Electron Microscopy Sciences) y se tiñeron con anticuerpos anti-esclerosis (anti-SCXA) (Abgent, San Diego, CA) [Webb S., et al., Retinoic acid receptor signaling preserves tendon stem cell characteristics and prevents spontaneous differentiation in vitro, Stem Cell Research & Therapy 2016, 7:45] durante la noche a 4°C. Se lavaron las células con solución salina tamponada con fosfato (PBS, Life Technologies) y se incubaron con anticuerpos secundarios anti-conejo con Alexa-fluor 647 (Life Technologies) y DAPI (Life Technologies) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron las células usando PBS y se obtuvieron imágenes usando CellInsight CX5 (Life Technologies, filtro de 594/633 nm). Se cuantificó el número de células positivas para SCXA en cada pocillo usando CellInsight CX5. Se normalizaron los datos con respecto al promedio de 12 pocillos tratados con DMSO en la misma placa usando el módulo Studies de Dotmatics. Se calcularon los promedios normalizados (cambio en veces con respecto a DMSO) de 3 pocillos repetidos para cada concentración de compuesto. Debido a limitaciones de solubilidad de algunos de los compuestos, se corrigieron manualmente los valores para dosis superiores y se realizaron ajuste de curva y determinaciones de CE<sub>50</sub> usando Studies de Dotmatics.

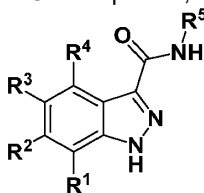
30 La tabla 8 muestra la actividad de compuestos de fórmula I representativos tal como se proporcionan en el presente documento.

**Tabla 8.**

| Compuesto | CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | Compuesto | CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | Compuesto | CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | Compuesto | CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |
|-----------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|
| 16        | 1,379                       | 125       | >100 (12,3%)                | 140       | >100 (12,6%)                | 153       | >100 (20,7%)                |
| 30        | 1,472                       | 126       | 2,587                       | 141       | 0,930                       | 154       | >100 (21,0%)                |
| 34        | 1,323                       | 127       | 2,494                       | 142       | >100 (38,2%)                | 156       | 2,641                       |
| 35        | 2,066                       | 128       | 5,719                       | 143       | >100 (23,0%)                | 157       | >100 (35,3%)                |
| 82        | >100 (2,9%)                 | 129       | >100 (13,0%)                | 144       | >100 (27,4%)                | 158       | >100 (17,4%)                |
| 88        | 2,547                       | 131       | 2,772                       | 145       | 0,863                       | 159       | >100 (15,5%)                |
| 99        | 2,827                       | 132       | >100 (26,5%)                |           |                             | 160       | >100 (18,6%)                |
| 100       | 1,879                       | 133       | >100 (15,8%)                | 147       | 2,638                       | 161       | >100 (31,8%)                |
| 101       | >100 (33,0%)                | 134       | >100 (38,8%)                | 148       | 3,094                       | 162       | >100 (12,7%)                |
| 106       | 1,296                       | 135       | >100 (16,1%)                | 149       | >100 (36,0%)                | 163       | >100 (40,7%)                |
| 119       | 13,986                      | 137       | 2,481                       | 150       | >100 (17,4%)                | 164       | >100 (33,1%)                |
| 122       | >100 (37,4%)                | 138       | 4,925                       | 151       | >100 (3,5%)                 |           |                             |
| 124       | 0,315                       | 139       | >100 (21,2%)                | 152       | >100 (34,7%)                |           |                             |

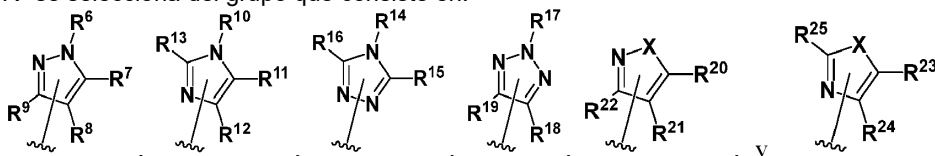
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula I:



I

5 en donde:  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y haluro;  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



10 en donde cada uno de R<sup>6</sup>-R<sup>25</sup> es, independientemente, un sustituyente tal como se define a continuación o un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol; en donde solo uno de R<sup>6</sup>-R<sup>9</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>10</sup>-R<sup>13</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>14</sup>-R<sup>16</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>17</sup>-R<sup>19</sup> (cuando están presentes) es un enlace, solo uno de R<sup>20</sup>-R<sup>22</sup> es un enlace, y solo uno de R<sup>23</sup>-R<sup>25</sup> (cuando están presentes) es un enlace; con fines de aclaración, uno cualquiera de los átomos de nitrógeno unidos a R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>17</sup> puede servir como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol; igualmente, uno cualquiera de los átomos de carbono unidos a R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> puede servir como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol; por consiguiente:

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

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

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

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

25 cuando el átomo de nitrógeno al que está unido R<sup>10</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>10</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>11</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>11</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>12</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>12</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

30 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>13</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>13</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de nitrógeno al que está unido R<sup>14</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>14</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

35 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>15</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>15</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>16</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>16</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

40 cuando el nitrógeno al que está unido R<sup>17</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>17</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>18</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>18</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>19</sup> está en su lugar unido al anillo de indazol, entonces R<sup>19</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

45 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>20</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>20</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>21</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>21</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>22</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>22</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

50 cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>23</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>23</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el átomo de carbono al que está unido R<sup>24</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>24</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

cuando el carbono al que está unido R<sup>25</sup> sirve como punto de unión de R<sup>3</sup> al anillo de indazol, entonces R<sup>25</sup> es un enlace sencillo que conecta R<sup>3</sup> al anillo de indazol;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -heteroarilo sustituido con 1-4 R<sup>26</sup>, un -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>27</sup>, un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>27</sup>, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>28</sup>, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5 R<sup>29</sup>; en donde cada -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>31</sup>; en donde -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>OH y -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>27</sup>; en donde cada -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

alternativamente, uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>31</sup>; en donde -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>31</sup>; en donde -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup> y R<sup>14</sup> se toman juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup>;

R<sup>17</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>30</sup>, y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>31</sup>; en donde -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, uno de R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, y R<sup>25</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido;

alternativamente, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo que consiste en -heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>32</sup> y -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>33</sup>;

cada R<sup>26</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>34</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -C(C=O)N(R<sup>41</sup>)<sub>2</sub>, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>35</sup>, y -O(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>36</sup>; en donde cada -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

cada R<sup>27</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-12 R<sup>28</sup>, y -arilo opcionalmente sustituido con 1-5 R<sup>46</sup>;

cada R<sup>28</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>38</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido y -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>37</sup>; en donde -(alqueno C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

cada R<sup>29</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro, -OR<sup>38</sup>, -(alquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-9</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-9</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo

opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>39</sup>, -NH-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>40</sup>, y -O(alquileo C<sub>1-4</sub>)<sub>p</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-10 R<sup>40</sup>; en donde -(alquileo C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquier parte en el presente documento;

5 cada R<sup>30</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>31</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

10 cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>33</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

15 cada R<sup>34</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido;

cada R<sup>35</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

20 cada R<sup>36</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada R<sup>37</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

25 cada R<sup>38</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido y -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido;

cada R<sup>39</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

30 cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

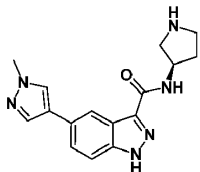
cada R<sup>41</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -(alquilo C<sub>1-9</sub>);

35 cada R<sup>46</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, -(alqueno C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(alquino C<sub>2-4</sub>) no sustituido, -(haloalquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido, haluro y -CN;

cada X es O o S;

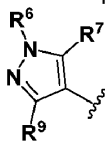
40 cada p es independientemente 0 o 1; y

con la condición de que la fórmula I no es una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



35 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H.

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R<sup>3</sup> es



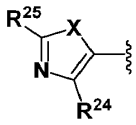
40 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, -CF<sub>3</sub> y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>, opcionalmente en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo y -CF<sub>3</sub>, y opcionalmente en donde R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y F.

45 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R<sup>3</sup> es



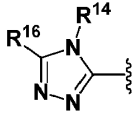
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 5, en donde R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, -CF<sub>3</sub> y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>, opcionalmente en donde R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y F, y opcionalmente en donde R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo y -CF<sub>3</sub>.

50 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R<sup>3</sup> es



8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 7, en donde R<sup>24</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y F, y opcionalmente en donde R<sup>25</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo y -CF<sub>3</sub>.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R<sup>3</sup> es



10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 9, en donde R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, -CF<sub>3</sub> y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>31</sup>, y opcionalmente en donde R<sup>16</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo y -CF<sub>3</sub>.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-4</sub>) no sustituido y -(fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>) no sustituido.

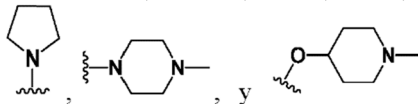
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -piridinilo sustituido con 1 R<sup>26</sup> y -tiazolilo sustituido con 1 R<sup>26</sup>.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en un -heterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>27</sup> y un -heterociclilo espirocíclico opcionalmente sustituido con 1 R<sup>27</sup>.

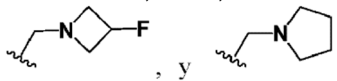
14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>28</sup> y -CH<sub>2</sub>-carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>28</sup>.

15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R<sup>5</sup> es -fenilo sustituido con 1-2 R<sup>29</sup>.

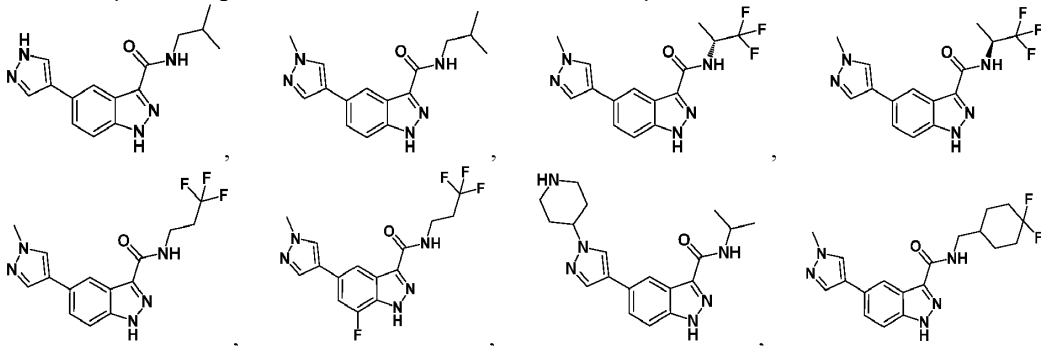
16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 12, en donde R<sup>16</sup> se selecciona del grupo que consiste en F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, metilo, -CF<sub>3</sub>,

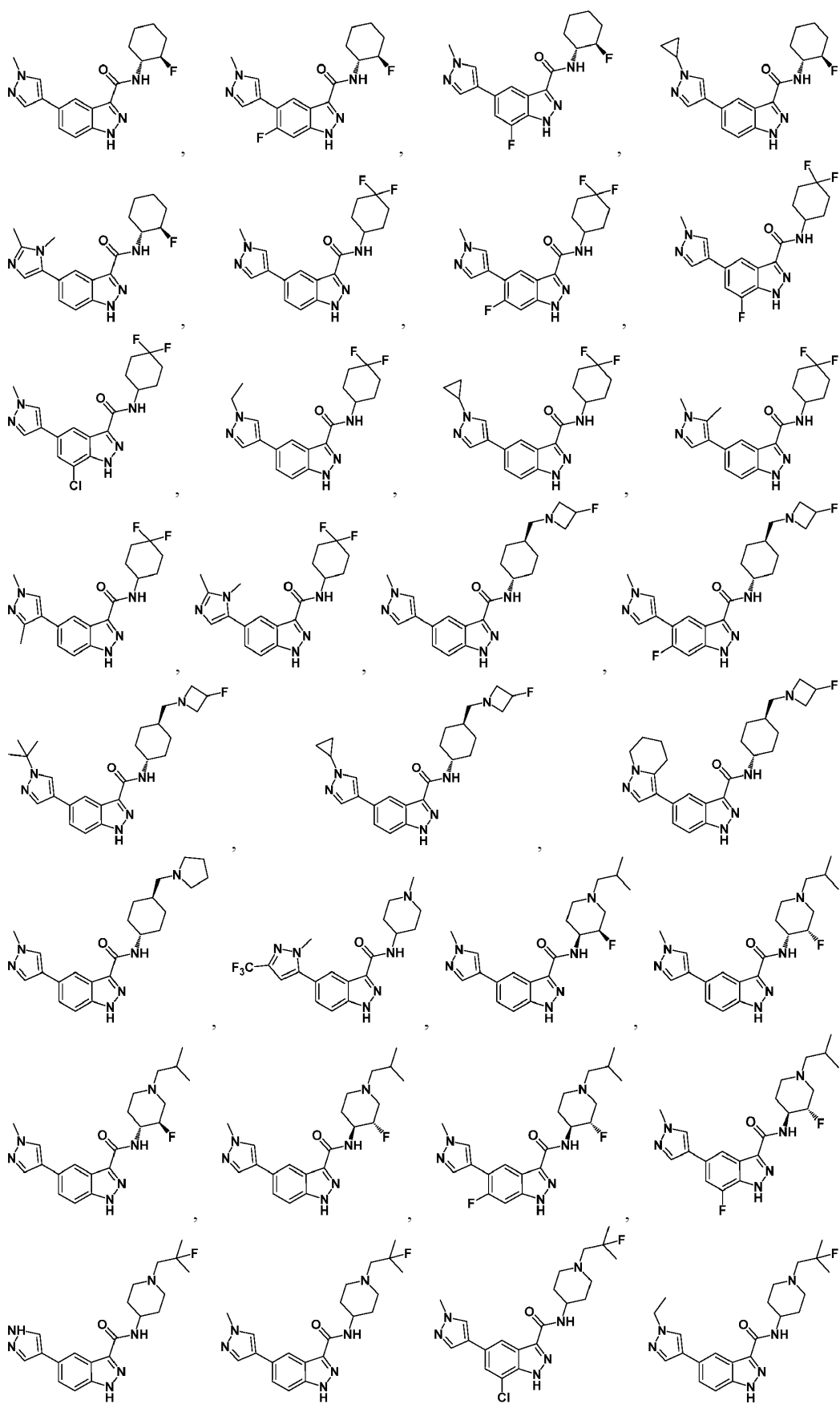


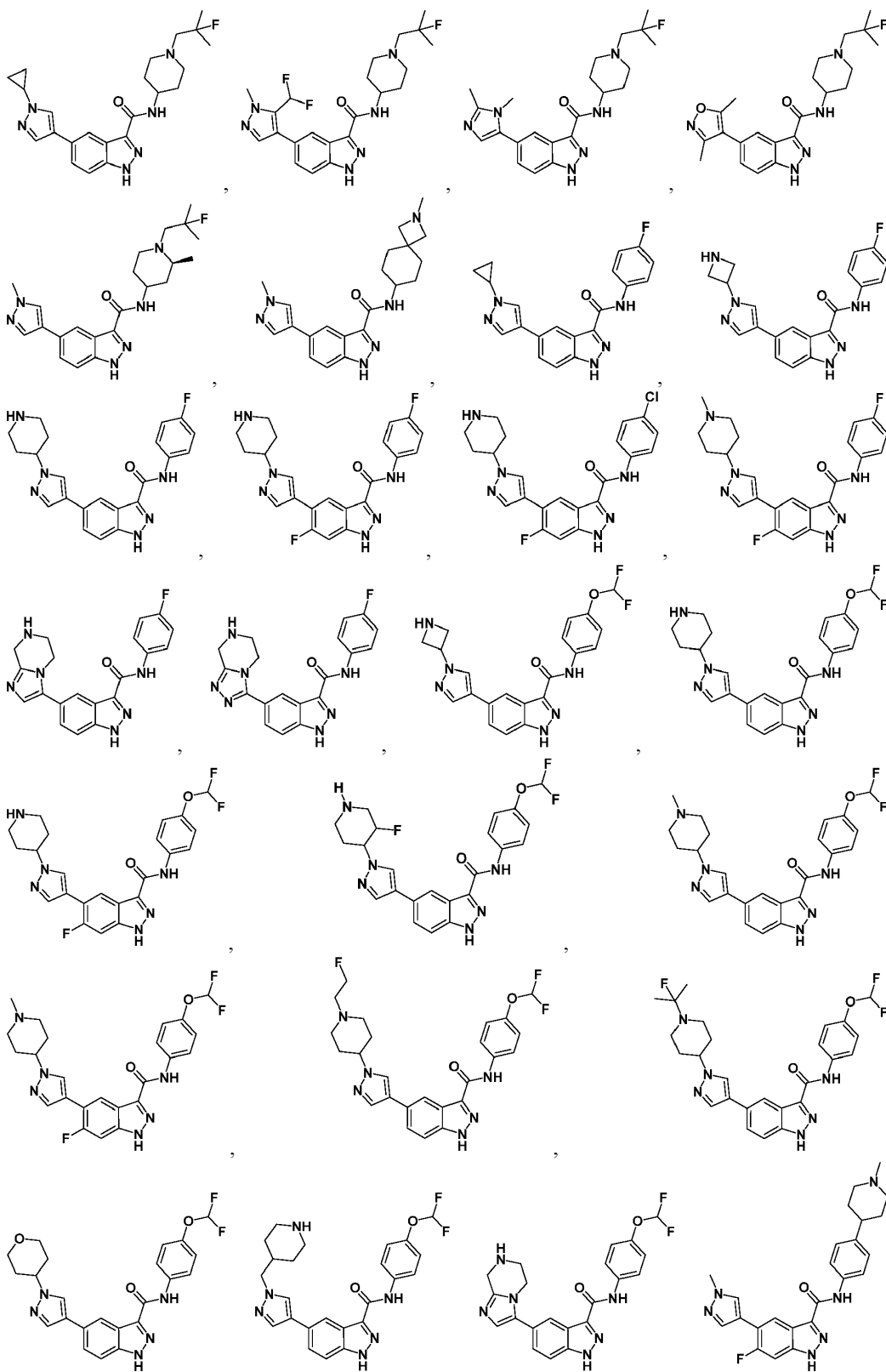
17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 14, en donde R<sup>28</sup> se selecciona del grupo que consiste en F, -OMe,

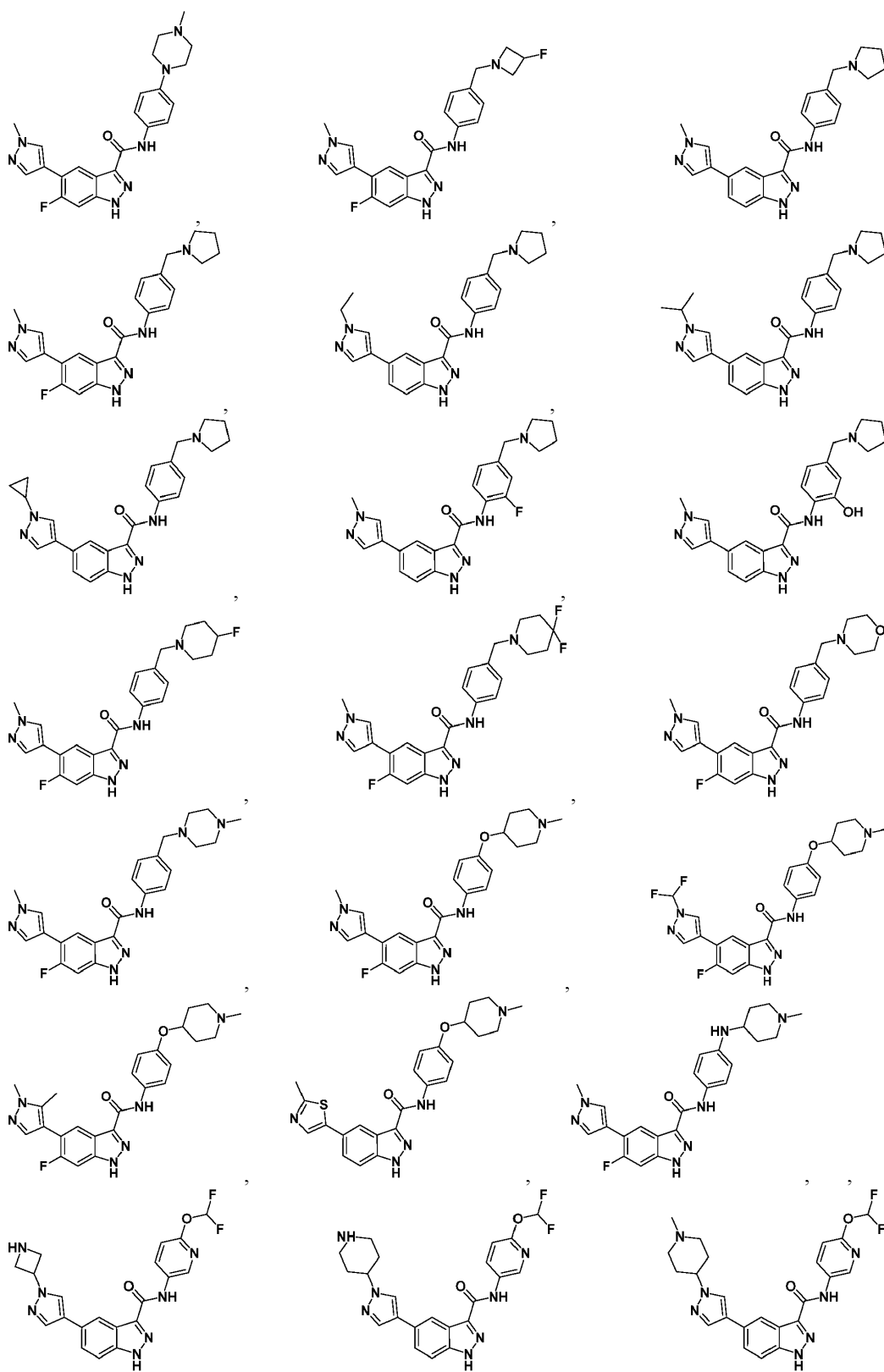


18. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

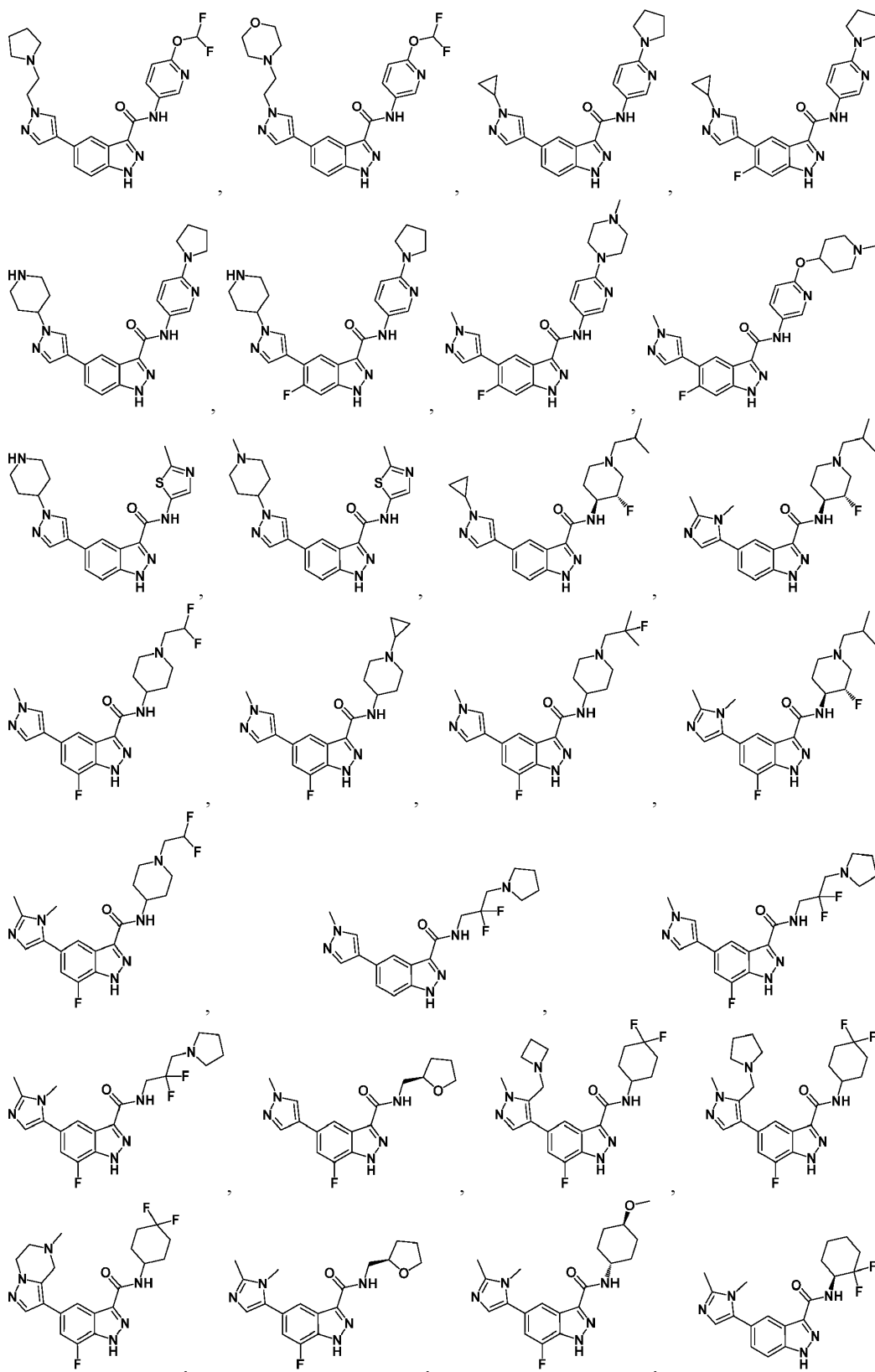


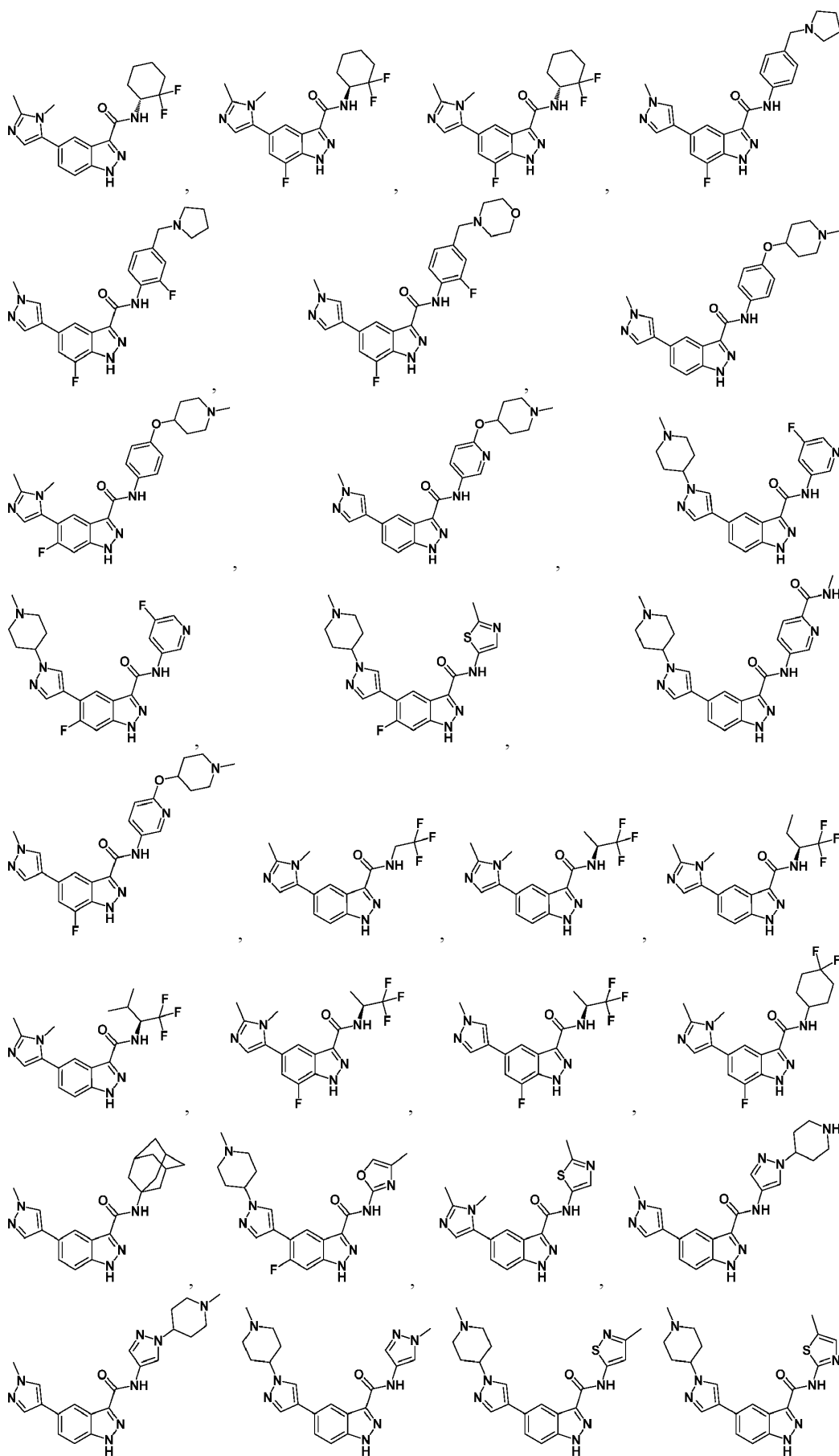


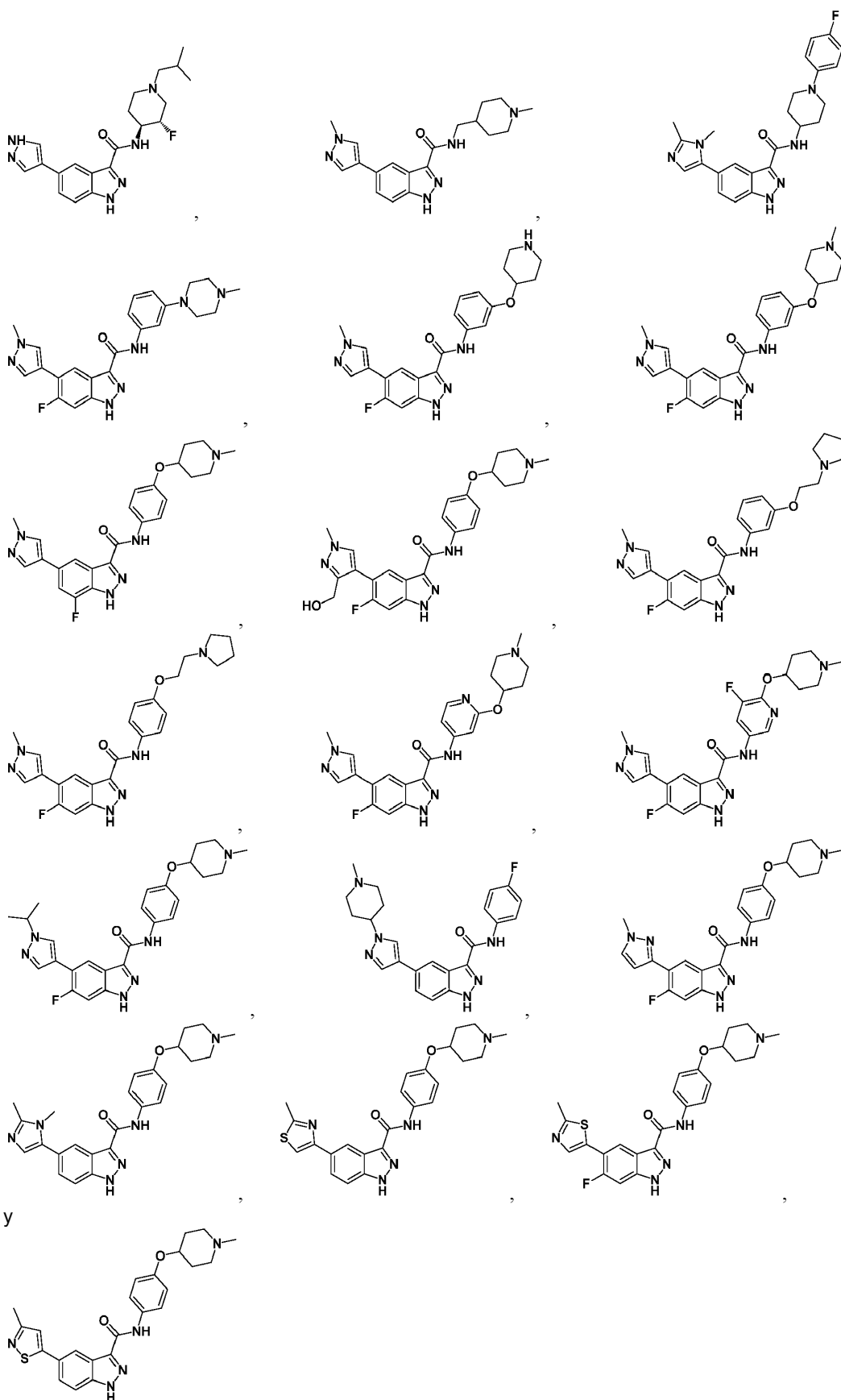












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 20. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un paciente, en donde el trastorno o enfermedad se selecciona de: tendinopatía, dermatitis, psoriasis, morfea, ictiosis, síndrome de Raynaud, enfermedad de Darier, cáncer, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), discopatía degenerativa, fracturas de huesos/osteoporóticas, una enfermedad de los huesos o los cartílagos, un trastorno neurológico, osteoartritis, enfermedad pulmonar y un trastorno
- 10 fibrótico, en donde el paciente es ser humano.