

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 597**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/US2013/076666**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100463**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13866465 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2934145**

54 Título: **Inhibidores de histona desmetilasa**

30 Prioridad:

**19.12.2012 US 201261739521 P**  
**15.03.2013 US 201361792930 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.03.2018**

73 Titular/es:

**CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.**  
**(100.0%)**  
**9393 Towne Centre Drive**  
**San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**KANOUNI, TOUFIKE;**  
**STAFFORD, JEFFREY, ALAN;**  
**VEAL, JAMES, MARVIN y**  
**WALLACE, MICHAEL, BRENNAN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 658 597 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

Inhibidores de histona desmetilasa

Antecedentes

Existe una necesidad en la técnica por un tratamiento eficaz del cáncer y enfermedades neoplásicas.

- 5 El documento WO 2012/118812 A2 EPIZYME INC. describe compuestos heteroarilo bicíclicos fusionados en 6,5, sustituidos, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para tratar el cáncer mediante la administración de estos compuestos o composiciones.

Breve resumen de la invención

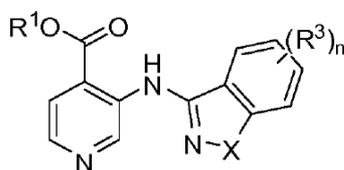
- 10 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIIb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

La invención también proporciona una composición farmacéutica como se establece en la reivindicación 15.

La invención proporciona además un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención para usar en el tratamiento del cáncer.

- 15 En este documento, se describen aminopiridina sustituida y compuestos derivados de aminopiridazina sustituidas y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y las composiciones objeto son útiles para la inhibición de la histona desmetilasa. Además, los compuestos y las composiciones objeto son útiles para el tratamiento de cáncer, tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares. Los compuestos derivados de aminopiridina y aminopiridazina descritos en el presente documento se basan en un anillo de piridina o piridazina disustituido que lleva en la posición 4 un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico o un bioisómero de ácido carboxílico del mismo, y en la posición 3 un grupo amino sustituido.
- 20

También se describe un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I)

- 25 en el que,

X es O o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

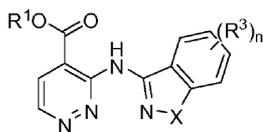
- 30 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

- 35 R<sup>5</sup> es alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

También se describe un compuesto de Fórmula (II) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (II)

en el que,

X es O o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

- 5 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

- 10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

- 15 Se describe una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe adicionalmente un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 Descripción detallada de la invención

- Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/una" "y" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, etc. Cuando se usan aquí intervalos para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en ellos están destinadas a ser incluidos. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o rango numérico significa que el número o rango numérico referido es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o rango numérico puede variar entre 1% 15% del número indicado o rango numérico. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similar, descritos en este documento, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

#### Definiciones

- 35 Tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado a continuación.

"Amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

- 40 "Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

"Tioxo" se refiere al radical =S.

"Imino" se refiere al radical =N-H.

"Oximo" se refiere al radical =N-OH.

"Hidrazino" se refiere al radical =N-NH<sub>2</sub>.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 1-metiletilo (iso-propilo), 1-butilo (n-butilo), 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (iso-butilo), 1,1-dimetiletilo (tert-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2) donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo se une al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2) donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente en la especificación, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2) donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenilo se une al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena alquilenilo o a través de dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>1</sub>). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenilo está opcionalmente

sustituída con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2) donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir, contiene un cíclico, deslocalizado (4n+2) π- sistema de electrones de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillo del que se derivan los grupos arilo incluye, pero no se limita a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2), donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R<sup>c</sup> es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y en la que cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>c</sup>-arilo donde R<sup>c</sup> es una cadena de alqueno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de cadena de alqueno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alqueno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Aralqueno" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>d</sup>-arilo donde R<sup>d</sup> es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralqueno está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alqueno del radical aralqueno está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alqueno.

"Aralquino" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>e</sup>-arilo, donde R<sup>e</sup> es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquino está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alqueno del radical aralquino está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alqueno.

"Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R<sup>c</sup>-arilo donde R<sup>c</sup> es una cadena de alqueno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de cadena de alqueno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alqueno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El carbociclilo puede estar saturado, (es decir, que contiene solo enlaces C-C solamente) o insaturado (es decir, que contiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces). Un radical carbociclilo totalmente saturado también se denomina "cicloalquilo". Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalqueno". Ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptenilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptenilo, y similares. A menos que se indique específicamente en la especificación, el término "carbociclilo" incluye radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, opcionalmente arilo sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -

$R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Carbocicliclalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R^c$ -carbocicliclo donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena alquileo y el radical carbocicliclo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Carbocicliclalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula  $-O-R^c$ -carbocicliclo donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena alquileo y el radical carbocicliclo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometilo -2-fluoroetilo, y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterocicliclo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterocicliclo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterocicliclo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicliclo está parcial o totalmente saturado. El heterocicliclo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo(s). Ejemplos de tales radicales heterocicliclo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditanilo, decahidroisquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente en la especificación, el término "heterocicliclo" incluye radicales heterocicliclo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, carbocicliclo opcionalmente sustituido, carbocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicliclo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

"N-heterocicliclo" o "heterocicliclo unido a N" se refiere a un radical heterocicliclo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterocicliclo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterocicliclo. Un radical N-heterocicliclo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para radicales heterocicliclo. Ejemplos de tales radicales N-heterocicliclo incluyen, pero sin limitación, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterocicliclo" o "heterocicliclo unido a C" se refiere a un radical heterocicliclo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterocicliclo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterocicliclo. Un radical C-heterocicliclo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para radicales heterocicliclo. Ejemplos de tales radicales C-heterocicliclo incluyen, pero sin limitación, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

"Heterocicliclalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R^c$ -heterocicliclo donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterocicliclo es un heterocicliclo que contiene nitrógeno, el heterocicliclo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicliclalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterocicliclo del radical heterocicliclalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterocicliclo.

"Heterocicliclalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula  $-O-R^c$ -heterocicliclo

donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en este documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones cíclico, deslocalizado (4n+2)π- de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillo fusionados o puenteados. El heteroátomo(s) en el radical heteroarilo está opcionalmente oxidado. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo(s). Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinil, 1,4-benzodioxanil, benzonaftofuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiranil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranonil, benzotienil (benzotiofenil), benzotieno[3,2-d]pirimidinil, benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo [6,7] ciclohepta [1,2-c] piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naphtiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobazo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobazo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" se entiende que incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2), donde cada R<sup>a</sup> es dependientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificado, y R<sup>c</sup> es un alquileo lineal o ramificado o alqueno cadena, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

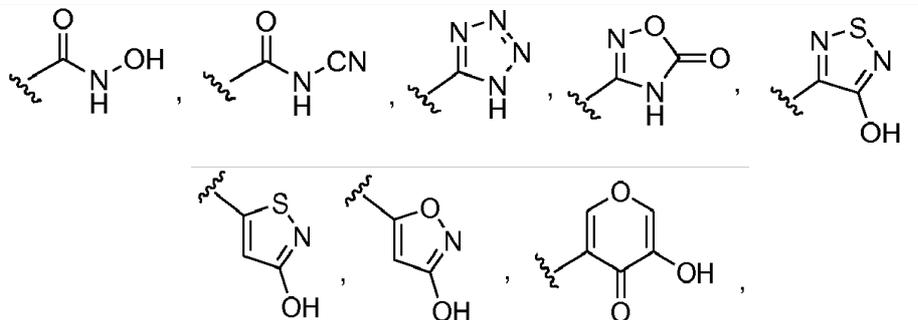
"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>c</sup>-heteroarilo, donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R<sup>c</sup>-heteroarilo, donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, "bioisótero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o resto que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares como un resto ácido carboxílico. Ejemplos de bioisósteres de ácido carboxílico incluyen, entre otros,

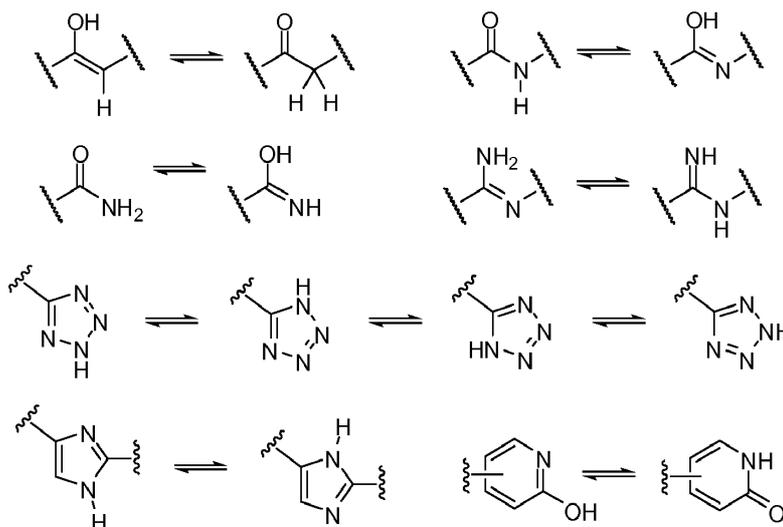


5 y similares.

Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans). Del mismo modo, todos los isómeros posibles, así como como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace de alqueno. El término "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como los isómeros orto, meta y para alrededor de un anillo de benceno.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. Por lo tanto, se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluyen "enantiómeros" lo que hace referencia a dos estereoisómeros cuyas estructuras moleculares son imágenes especulares no superpuestas mutuamente.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente pueden, en ciertas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias donde la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



30 "Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no ocurrir y que la descripción incluye instancias en las que se produce el evento o circunstancia e instancias en las que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

35 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición ácida como básica. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos derivados de 3-aminopiridina sustituidas o los compuestos

derivados de 3-aminopiridazina descritos en el presente documento pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables y sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables.

5 "Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, sulfúrico ácido, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos fenilsustituídos, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, alifáticos y ácidos sulfónicos aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, 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. Ejemplos de sales incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997). Se pueden preparar sales de adición ácida de compuestos básicos poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con los que un experto en la materia está familiarizado.

25 "Sal de adición básica farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge et al., Supra.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "aliviar" o "mejorar" se usan indistintamente en este documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), páginas 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

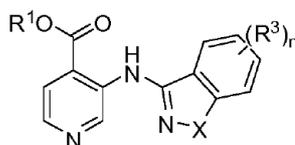
Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drug as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también incluye cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en este documento, se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación de rutina o *in vivo*, en el compuesto activo parental. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero,

se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

Compuestos derivados de 3-aminopiridina sustituidas y compuestos derivados de 3-aminopiridazina sustituidas

- 5 Los compuestos derivados de 3-aminopiridina sustituidas y los compuestos derivados de 3-aminopiridazina sustituidas se describen en la presente invención que inhiben una enzima histona desmetilasa. Estos compuestos y las composiciones que comprenden estos compuestos son útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedades neoplásicas. Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por lo tanto, ser útiles para tratar cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares.
- 10 Se describe un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I)

en el que,

X es O o NR<sup>5</sup>;

- 15 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicliclilo, heterocicliclilo o heteroarilalquilo;

- 20 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicliclilo, heterocicliclilo o heteroarilalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicliclilo, heterocicliclilo o heteroarilalquilo; y

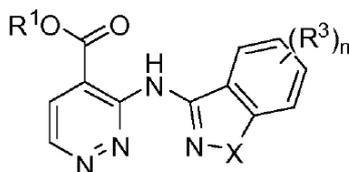
n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

- 25 Otro compuesto es la Fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno. Otro compuesto es la Fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es alquilo. Otro compuesto es la Fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es alquilo, carbocicliclilo, aralquilo, heterocicliclilo o heteroarilalquilo. Otro compuesto es la Fórmula (I), en la que X es O. Otro compuesto de la realización es la Fórmula (I), en la que X es NR<sup>5</sup>.

- 30 Otro compuesto es la Fórmula (I), donde R<sup>5</sup> es alquilo, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, ciano, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, arilo, (alcoxi) alcoxi, aminoalcoxi, hidroxalcoxi, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(O)NHR<sup>4</sup>, C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>4</sup>, C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; y cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicliclilo, heterocicliclilo o heteroarilalquilo.

- 35 Otra descripción de un compuesto de Fórmula (I) es en la que n es 0 o 1. Otra descripción es un compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es halógeno, alquilo o alcoxi.

Se describe un compuesto de Fórmula (II) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (II)

en el que,

X es O o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

- 5 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

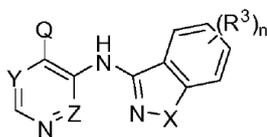
- 10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

Otro compuesto es la Fórmula (II), en la que X es O. Otro compuesto es la Fórmula (II), en la que X es NR<sup>5</sup>.

- 15 Se describe en la presente un compuesto de Fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (III)

en el que,

X es O o NR<sup>5</sup>;

- 20 Y es COH y Z es CH; o

Y es CH y Z es CH o N; y

Q es -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -C(O)N(H)CN, -C(O)N(H)OH o tetrazolilo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

- 25 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

- 30 R<sup>5</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

con la condición de que:

si Y es CH, entonces Q no es -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>.

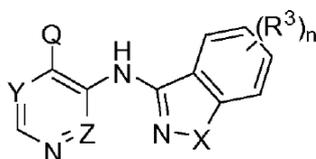
Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Y es COH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es  $-\text{CO}_2\text{R}^1$ . Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ . Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ . Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es tetrazolilo. Otro compuesto es la Fórmula (III), en el que Q es  $-\text{CO}_2\text{R}^1$ , Y es COH, y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ , Y es COH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ , Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ , Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ , Y es COH, y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en el que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ , Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ , Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (III), donde Q es tetrazolilo, Y es COH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en el que Q es tetrazolilo, Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (III), en el que Q es tetrazolilo, Y es CH y Z es N.

Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que  $\text{R}^1$  es hidrógeno. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que  $\text{R}^1$  es alquilo. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que  $\text{R}^5$  es alquilo, carbociclilalquilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que X es O. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que X es  $\text{NR}^5$ .

Otro compuesto es la Fórmula (III), en el que  $\text{R}^5$  es alquilo, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, ciano, alqueno, alquino, alcoxi, ariloxi, (alcoxi)alcoxi, aminoalcoxi, hidroxalcoxi,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^4$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^4$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ; y cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo.

Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que n es 0 o 1. Otro compuesto es la Fórmula (III), en la que  $\text{R}^3$  es halógeno, alquilo o alcoxi.

Se describe en la presente un compuesto de Fórmula (IIIa) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (IIIa)

en el que,

X es O o  $\text{NR}^5$ ;

Y es CH y Z es CH o N; y

Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$  o tetrazolilo;

cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^4$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ , alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

$\text{R}^5$  es alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ . Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ . Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Q es tetrazolilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ , Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ , Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en el que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ , Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Q es  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ , Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), donde Q es tetrazolilo, Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que Q es

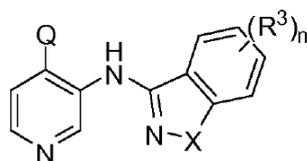
tetrazolilo, Y es CH y Z es N.

Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que  $R^5$  es alquilo, carbociclilalquilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que X es O. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que X es  $NR^5$ .

- 5 Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en el que  $R^5$  es alquilo, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, ciano, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, arilo, (alcoxi)alcoxi, aminoalcoxi, hidroxalcoxi,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $NHC(O)R^4$ ,  $NHC(O)OR^4$ ,  $NHC(O)NHR^4$ ,  $NHC(O)N(R^4)_2$ ,  $NHS(O)_2R^4$ ,  $NR^4C(O)R^4$ ,  $NR^4C(O)OR^4$ ,  $NR^4C(O)NHR^4$ ,  $NR^4C(O)N(R^4)_2$ ,  $NR^4S(O)_2R^4$ ,  $C(O)NHR^4$ ,  $C(O)N(R^4)_2$ ,  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_2R^4$ ,  $S(O)_2NHR^4$ ,  $S(O)_2N(R^4)_2$ ; y cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbocicilo, heterocicilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo.
- 10

Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que n es 0 o 1. Otro compuesto es la Fórmula (IIIa), en la que  $R^3$  es halógeno, alquilo o alcoxi.

Descrito en la presente es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (IIIb)

- 15 en el que,

Q es  $-CO_2R^1$ ,  $-C(O)N(H)CN$ ,  $-C(O)N(H)OH$  o tetrazolilo;

X es O o  $NR^5$ ;

$R^1$  es hidrógeno o alquilo;

- 20 cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $NHC(O)R^4$ ,  $NHC(O)OR^4$ ,  $NHC(O)NHR^4$ ,  $NHC(O)N(R^4)_2$ ,  $NHS(O)_2R^4$ ,  $NR^4C(O)R^4$ ,  $NR^4C(O)OR^4$ ,  $NR^4C(O)NHR^4$ ,  $NR^4C(O)N(R^4)_2$ ,  $NR^4S(O)_2R^4$ , alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, arilo, (alcoxi)alcoxi, aminoalcoxi, hidroxalcoxi, heterocicilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbocicilo, heterocicilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

- 25  $R^5$  es alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, carbocicilo, heterocicilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es  $-CO_2R^1$ . Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es  $-C(O)N(H)CN$ .

- 30 Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es  $-C(O)N(H)OH$ . Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es tetrazolilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es O. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es  $NR^5$ . Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es hidrógeno. Otro

- 35 compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es alquilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^5$  es alquilo, carbociclilalquilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es alquilo, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con

- 40 hidroxilo, halo, ciano, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, arilo, (alcoxi)alcoxi, aminoalcoxi, hidroxalcoxi,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $NHC(O)R^4$ ,  $NHC(O)OR^4$ ,  $NHC(O)NHR^4$ ,  $NHC(O)N(R^4)_2$ ,  $NHS(O)_2R^4$ ,  $NR^4C(O)R^4$ ,  $NR^4C(O)OR^4$ ,  $NR^4C(O)NHR^4$ ,  $NR^4C(O)N(R^4)_2$ ,  $NR^4S(O)_2R^4$ ,  $C(O)NHR^4$ ,  $C(O)N(R^4)_2$ ,  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_2R^4$ ,  $S(O)_2NHR^4$ ,  $S(O)_2N(R^4)_2$ ; y cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbocicilo, heterocicilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es alquilo, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con

- 45 hidroxilo, halo,  $-N(R^4)_2$ , alcoxi  $C_1-C_3$ ,  $-OCH_2CH_2N(R^4)_2$ ; y cada  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ . Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^5$  es carbociclilalquilo, aralquilo,

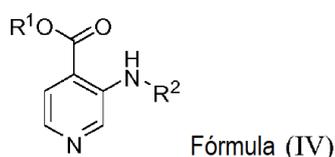
heterociclilalquilo o heteroarilalquilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>5</sup> es alquenilo o alquinilo.

Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es carbociclilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es heterociclilo.

5 Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es arilo. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es heteroarilo.

Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0 o 1. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 2, 3 o 4. Otro compuesto es la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> es halógeno, alquilo o alcoxi.

10 Se describe en la presente un compuesto de Fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

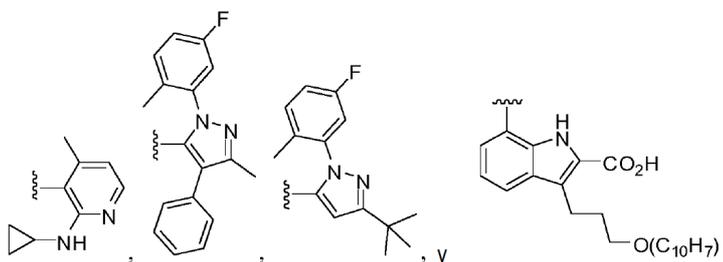


en el que,

15 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; y

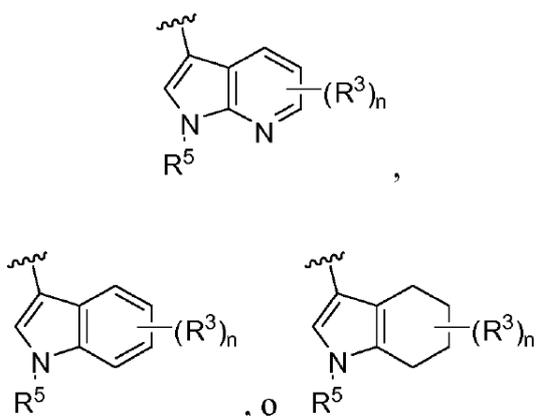
R<sup>2</sup> es heteroarilo;

con la disposición de que R<sup>2</sup> no se selecciona del grupo que consiste en:



20 Otro compuesto es la Fórmula (IV), en el que el heteroarilo es pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo o benzoxazolilo. Otro compuesto es la Fórmula (IV), en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo o aralquilo.

Otro compuesto es la Fórmula (IV), en el que el heteroarilo es



en donde cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidróxido, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

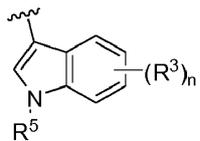
$\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

- 5  $\text{R}^5$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

Otro compuesto es la Fórmula (IV), en el que el heteroarilo es



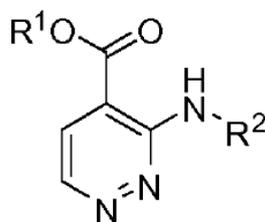
- 10 en donde cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente de hidróxido, halógeno, ciano,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^4$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

- 15 cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

$\text{R}^5$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

- 20 Se describe en la presente un compuesto de Fórmula (V) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (V)

en el que,

$\text{R}^1$  es hidrógeno o alquilo; y

$\text{R}^2$  es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

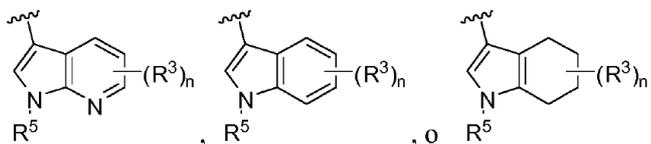
- 25 con la condición de que:

si el arilo es fenilo, entonces el fenilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , hidróxido, halógeno, ciano, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ , o

- 30  $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ; o dos sustituyentes adyacentes juntos forman un anillo carbocíclico, heterocíclico, arílico o heteroarílico; y

cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo.

Otro compuesto es la Fórmula (V), en el que  $\text{R}^2$  es heteroarilo y el heteroarilo es

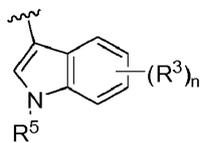


5 en donde cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo; y n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

10 Otro compuesto es la Fórmula (V), en el que el heteroarilo es



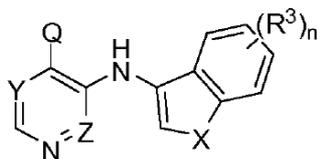
15 en donde cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo; y

20 n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

Se describe en la presente un compuesto de Fórmula (VI) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VI)

en el que,

25 X es NR<sup>5</sup>;

Y es CH y Z es CH o N; y

Q es -C(O)N(H)CN, -C(O)N(H)OH o tetrazolilo;

30 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)OR<sup>4</sup>, NHC(O)NHR<sup>4</sup>, NHC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

$R^5$  es alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4.

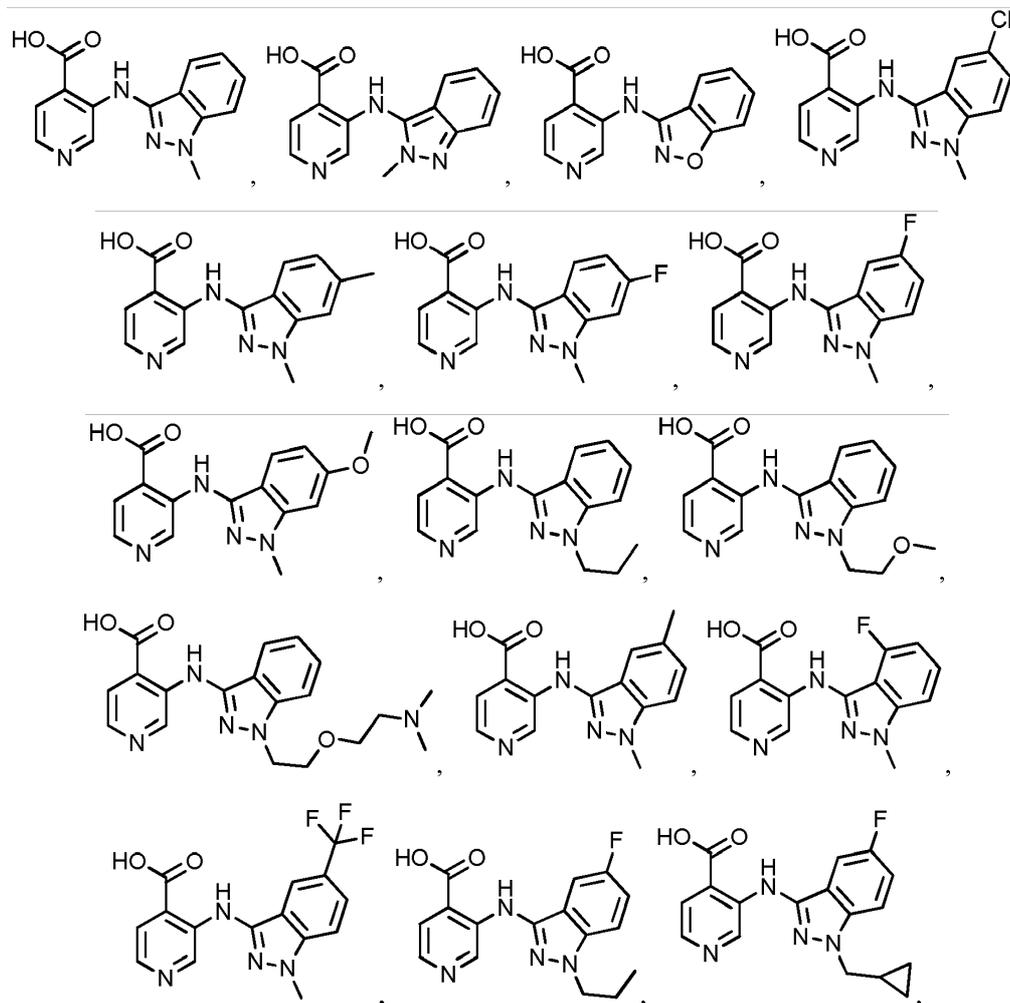
- 5 Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que Q es  $-C(O)N(H)CN$ . Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que Q es  $-C(O)N(H)OH$ . Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que Q es tetrazolilo. Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que Q es  $-C(O)N(H)CN$ , Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que Q es  $-C(O)N(H)CN$ , Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (VI), donde Q es  $-C(O)N(H)OH$ , Y es CH y Z es CH. Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que Q es  $-C(O)N(H)OH$ , Y es CH y Z es N. Otro compuesto es la Fórmula (VI), donde Q es tetrazolilo, Y es CH y Z es N.

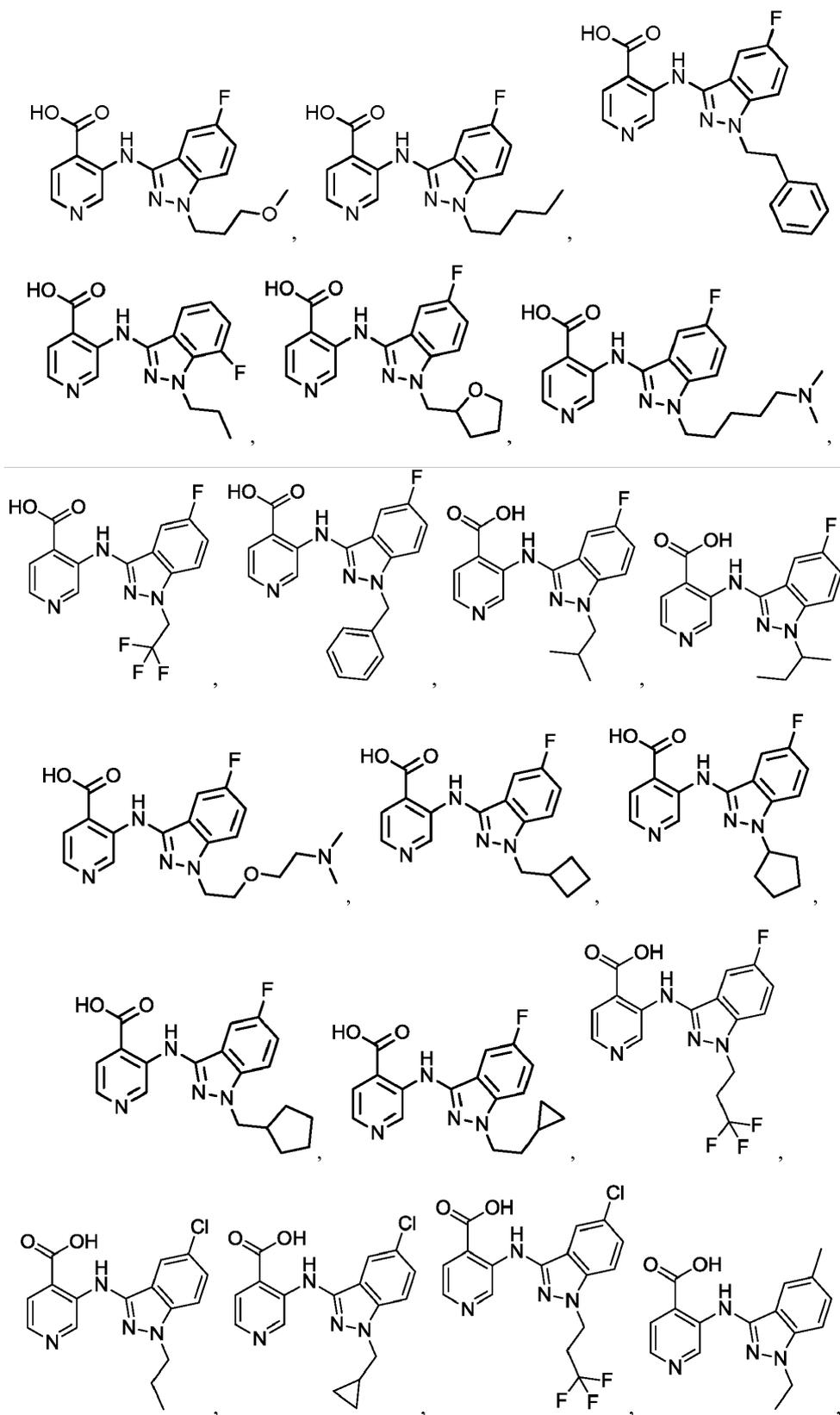
Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que  $R^5$  es alquilo, carbociclilalquilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo.

- 15 Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que  $R^5$  es alquilo, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, ciano, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, (alcoxi)alcoxi, aminoalcoxi, hidroxalcoxi,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $NHC(O)R^4$ ,  $NHC(O)OR^4$ ,  $NHC(O)NHR^4$ ,  $NHC(O)N(R^4)_2$ ,  $NHS(O)_2R^4$ ,  $NR^4C(O)R^4$ ,  $NR^4C(O)OR^4$ ,  $NR^4C(O)NHR^4$ ,  $NR^4C(O)N(R^4)_2$ ,  $NR^4S(O)_2R^4$ ,  $C(O)NHR^4$ ,  $C(O)N(R^4)_2$ ,  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_2R^4$ ,  $S(O)_2NHR^4$ ,  $S(O)_2N(R^4)_2$ ; y cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo.

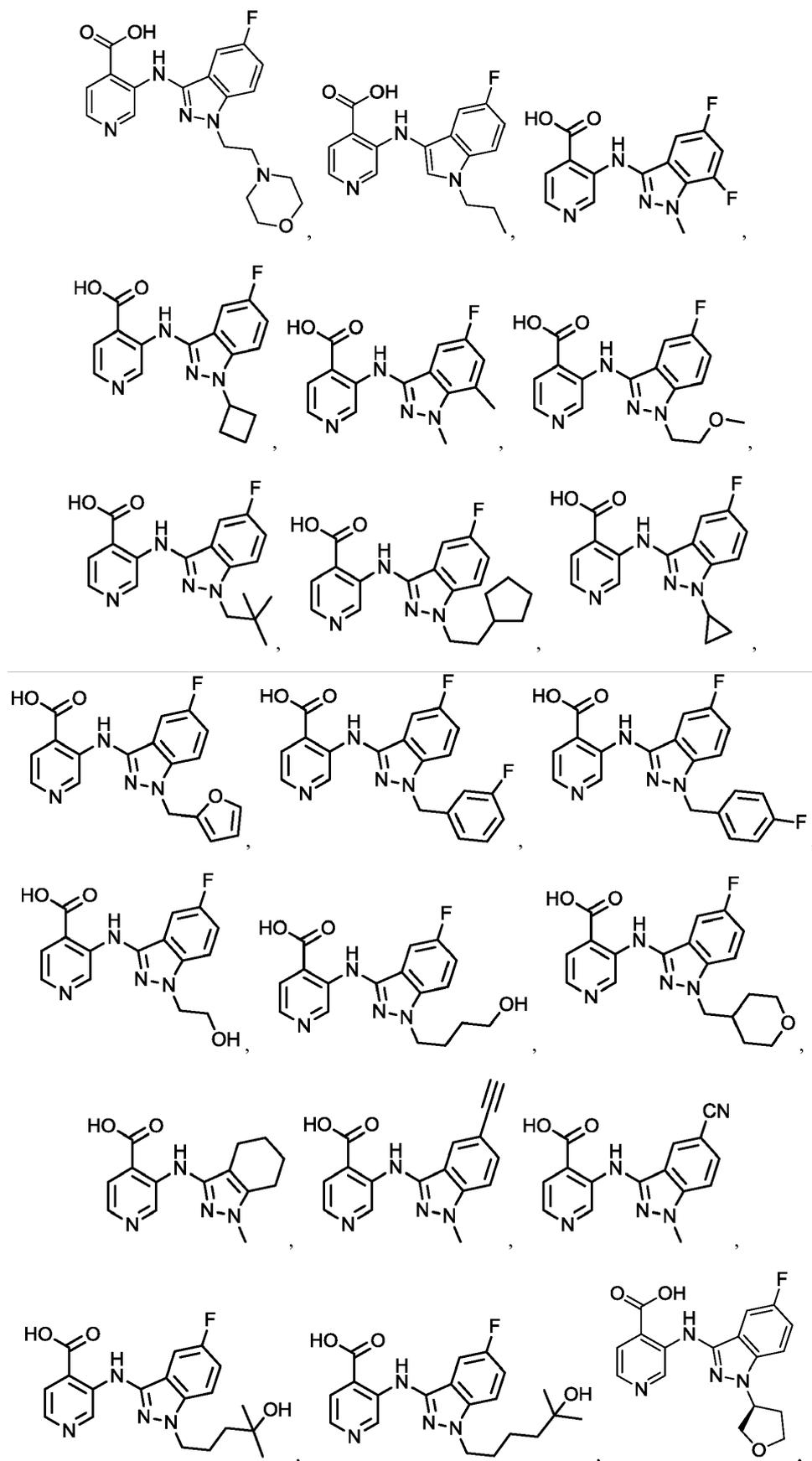
- 20 Otro compuesto es la Fórmula (VI), en la que n es 0 o 1. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (VI), en la que  $R^3$  es halógeno, alquilo o alcoxi.

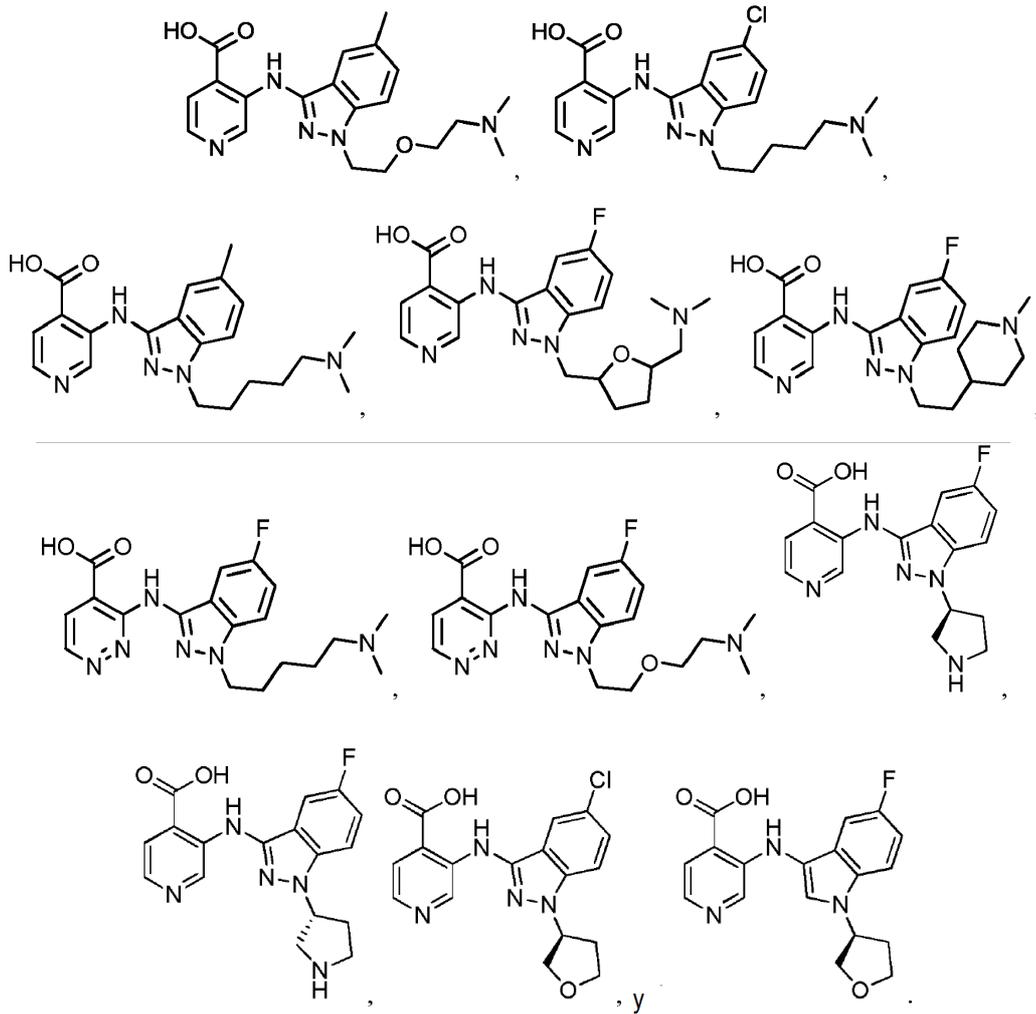
Un compuesto derivado de aminopiridina sustituida como se describe en este documento, tiene la estructura proporcionada a continuación:





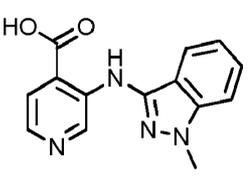
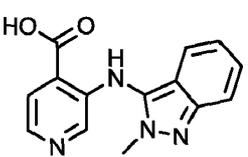


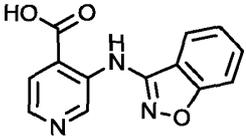
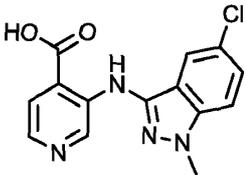
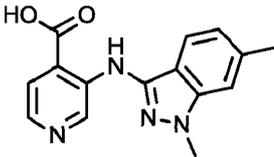
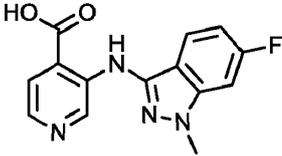
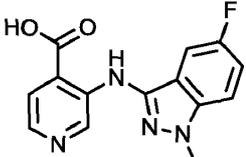
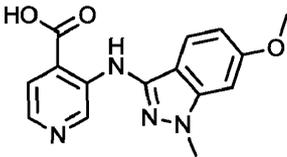
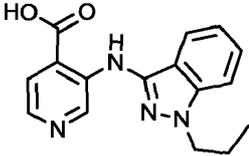


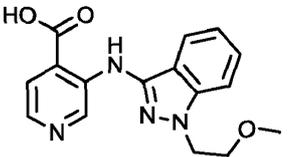
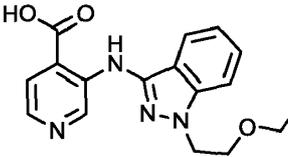
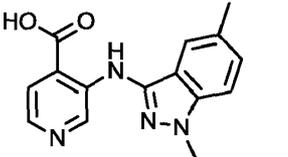
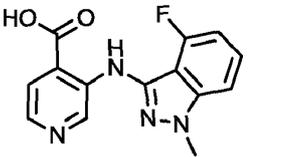
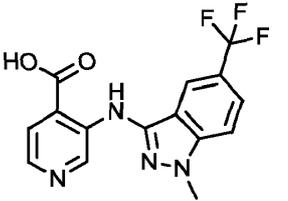
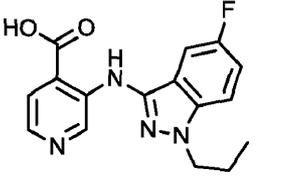


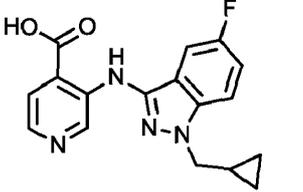
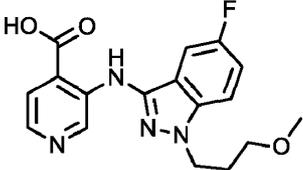
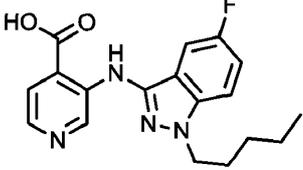
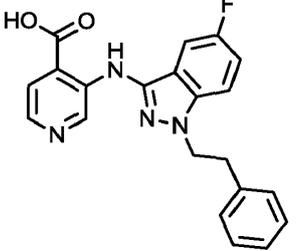
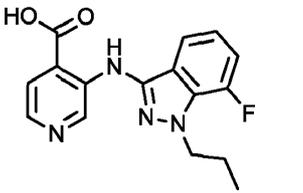
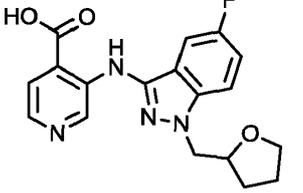
Un compuesto derivado de aminopiridina sustituida como se describe en el presente documento, o un éster de ácido carboxílico, o un bisóestero de ácido carboxílico del mismo, tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1.

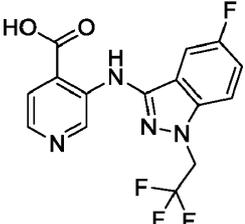
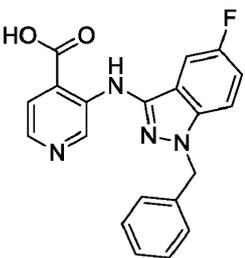
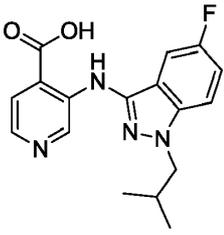
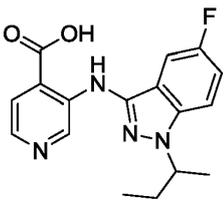
Tabla 1

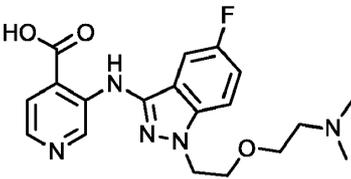
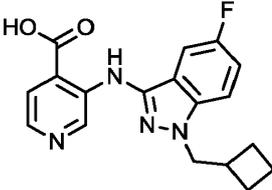
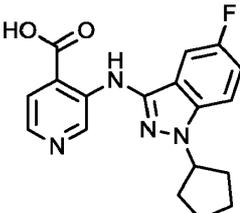
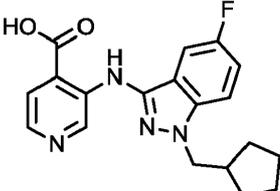
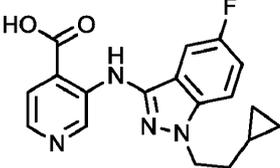
5	Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
1		Ácido carboxílico 3-[(1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico	
2		Ácido carboxílico 3-[(2-metil-2H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico	

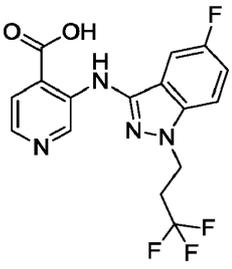
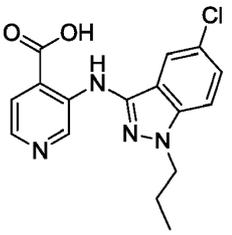
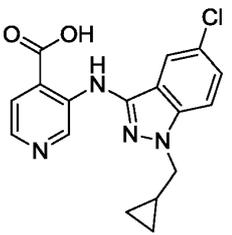
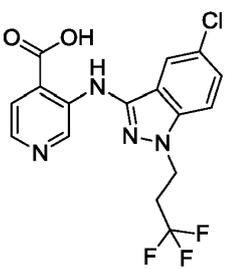
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
3		Ácido 3-(1,2-benzoxazol-3-ilamino)piridin-4-carboxílico
4		Ácido 3-[(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
5		Ácido 3-[(1,6-dimetil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
6		Ácido 3-[(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
7		Ácido 3-[(5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
8		Ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
9		Ácido 3-[(1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico

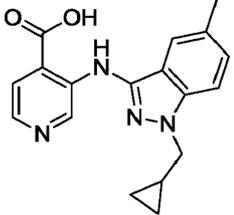
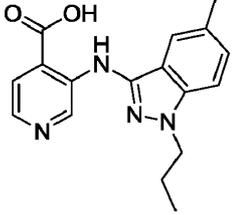
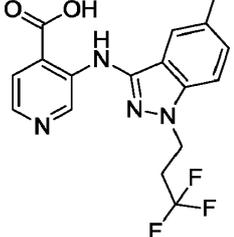
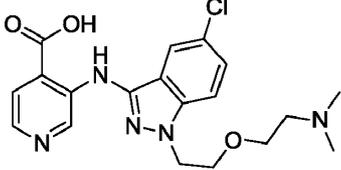
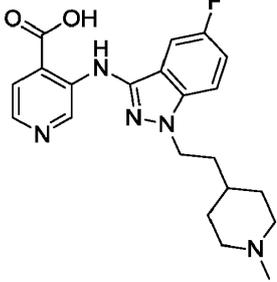
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
10		Ácido 3-[(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
11		Ácido 3-[(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
12		Ácido 3-[(1,5-dimetil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
13		Ácido 3-[(4-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
14		Ácido 3-[(5-trifluorometil-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
15		Ácido 3-[(5-fluoro-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico

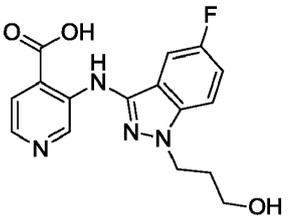
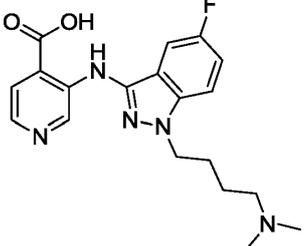
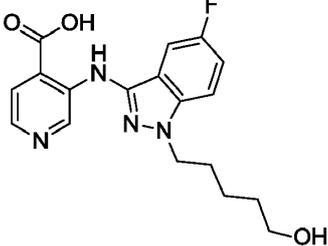
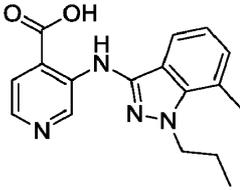
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
16		Ácido 3-[[1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
17		Ácido 3-[[5-fluoro-1-(metoxipropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
18		Ácido 3-[[5-fluoro-1-pentil-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
19		Ácido 3-[[5-fluoro-1-(2-fenil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
20		Ácido 3-[[7-fluoro-1-propil-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
21		Ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico

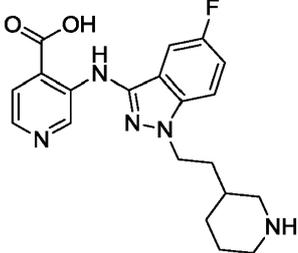
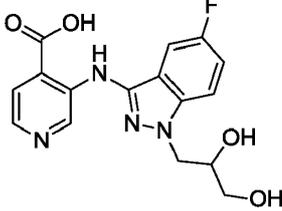
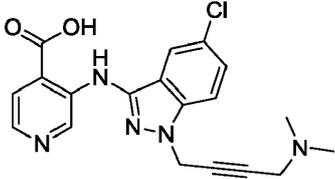
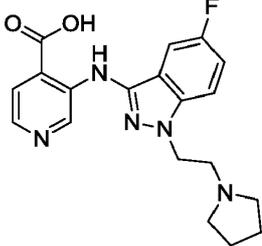
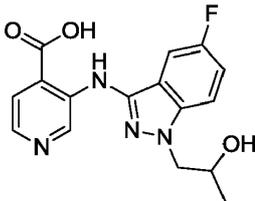
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
22		Ácido 3-({1-[2-(dimetilamino)pentil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il}amino)piridin-4-carboxílico
23		Ácido 3-{{5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il}amino}piridin-4-carboxílico
24		Ácido 3-[(1-bencil)5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
25		Ácido 3-{{5-fluoro-1-(2-metilpropil)-1H-indazol-3-il}amino}piridin-4-carboxílico
26		Ácido 3-{{5-fluoro-1-(butan-2-il)-1H-indazol-3-il}amino}piridin-4-carboxílico

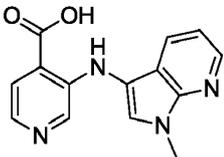
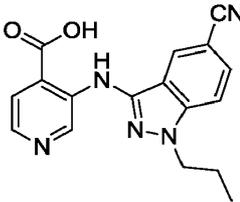
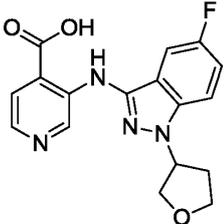
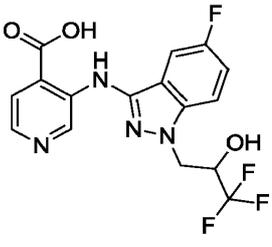
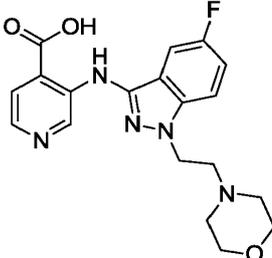
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
27		Ácido 3-[(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-5-fluoro-1H-indazol-3-yl)amino]piridin-4-carboxílico
28		Ácido 3-[[1-(ciclobutilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-yl]amino]piridin-4-carboxílico
29		Ácido 3-[(1-(ciclopentil)-5-fluoro-1H-indazol-3-yl)amino]piridin-4-carboxílico
30		Ácido 3-[[1-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-yl]amino]piridin-4-carboxílico
31		Ácido 3-[[1-(ciclopropiletil)-5-fluoro-1H-indazol-3-yl]amino]piridin-4-carboxílico

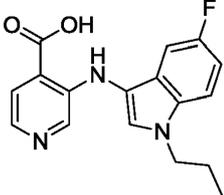
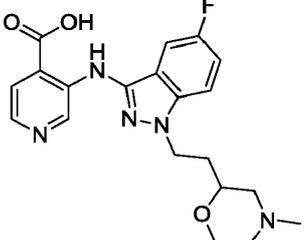
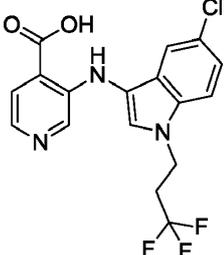
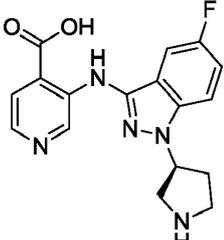
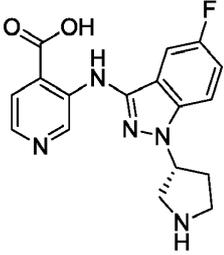
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
32		Ácido 3-[[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
33		Ácido 3-[[5-cloro-1-propil-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
34		Ácido 3-[[5-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
35		Ácido 3-[[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
36		Ácido 3-[[1-etil-5-metil-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico

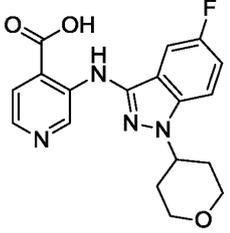
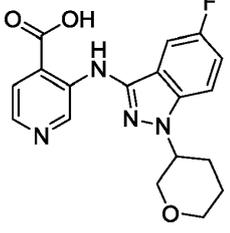
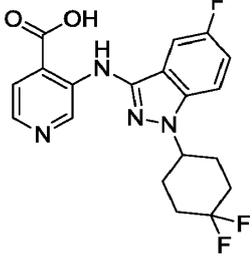
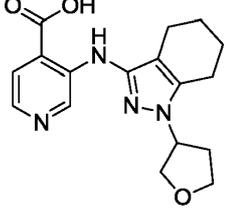
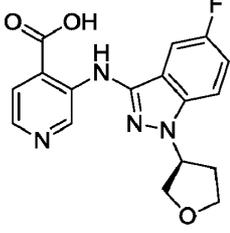
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
37		Ácido 3-[[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
38		Ácido 3-[(5-metil-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
39		Ácido 3-[[5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
40		Ácido 3-[(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-5-cloro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
41		Ácido 3-[(5-fluoro-1-{2-(1-metilpiperidin-4-il)etil}-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico

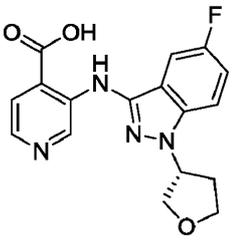
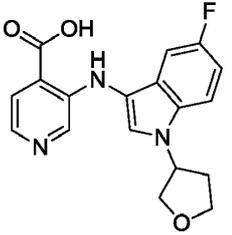
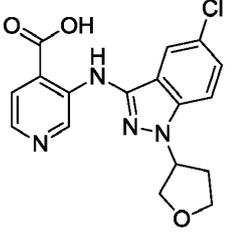
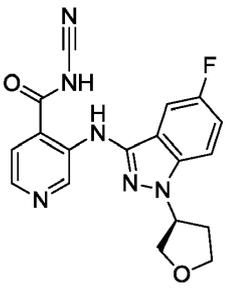
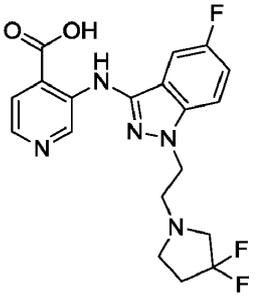
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
42		Ácido 3-([5-fluoro-1-(3-hidroxi-propil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico
43		Ácido 3-([1-[4-(dimetilamino)butil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico
44		Ácido 3-([5-fluoro-1-(5-hidroxi-pentil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico
45		Ácido 3-([5-metil-1-propil-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico
46		Ácido 3-([5-fluoro-1-[5-(metilamino)pentil]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico

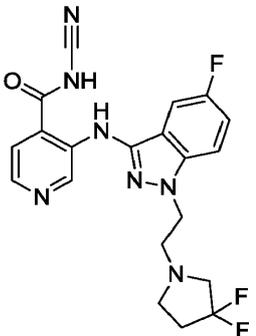
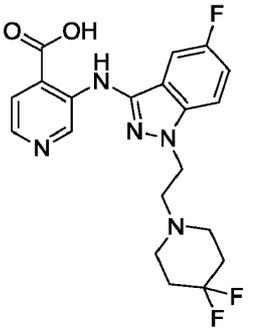
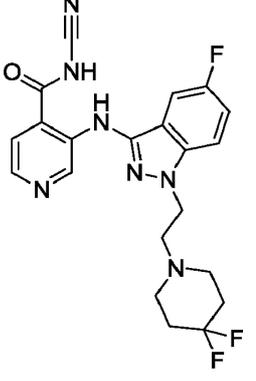
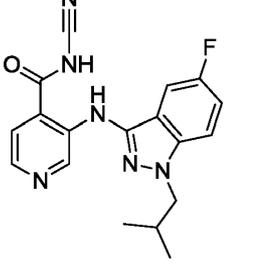
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
47		Ácido 3-((5-fluoro-1-[2-(piperidin-3-yl)etil]-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico
48		Ácido 3-((1-(2,3-dihidroxipropil)-5-fluoro-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico
49		Ácido 3-((1-[4-(dimetilamino)but-2-in-1-yl]-5-fluoro-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico
50		Ácido 3-((5-fluoro-1-[2-(pirrolidin-1-yl)etil]-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico
51		Ácido 3-((5-fluoro-1-(2-hidroxipropil)-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico

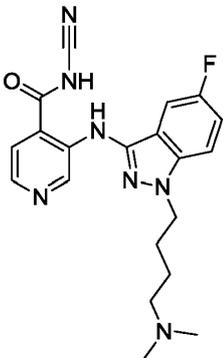
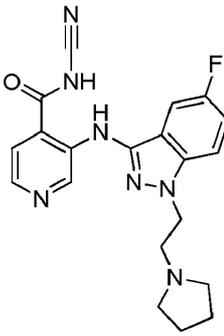
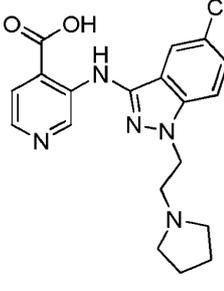
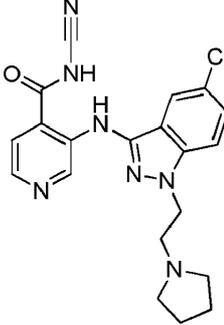
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
52		Ácido 3-[(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
53		Ácido 3-[(5-ciano-1H-indol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico
54		Ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
55		Ácido 3-[[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico
56		Ácido 3-[[5-fluoro-1-[2-(morfolin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
57		Ácido 3-((5-fluoro-1-propil-1H-indol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico
58		Ácido 3-((5-fluoro-1-[2-(4-metilmorfolin-2-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico
59		Ácido 3-((5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico
60		Ácido 3-((5-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico
61		Ácido 3-((5-fluoro-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
62		Ácido 3-{{[5-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il]amino}piridin-4-carboxílico
63		Ácido 3-{{[5-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino}piridin-4-carboxílico
64		Ácido 3-{{[1-(4,4-difluorociclohexil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino}piridin-4-carboxílico
65		Ácido 3-{{[1-(tetrahidrofuran-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]amino}piridin-4-carboxílico
66		Ácido 3-{{[5-fluoro-1-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino}piridin-4-carboxílico

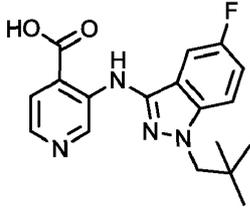
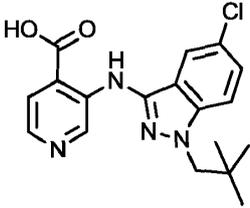
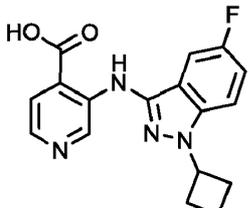
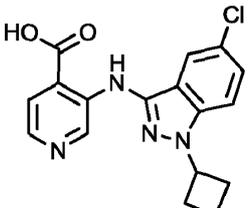
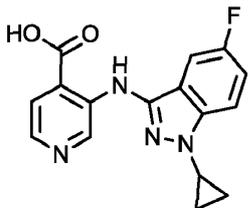
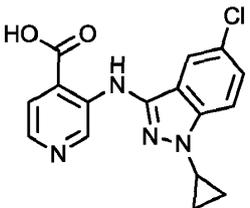
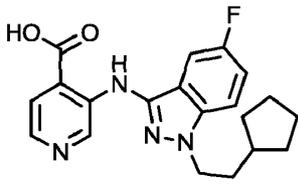
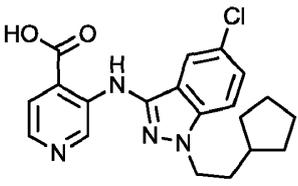
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
67		Ácido 3-((5-fluoro-1-((3R)-tetrahydrofuran-3-yl)-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico
68		Ácido 3-((5-fluoro-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-indol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico
69		Ácido 3-((5-cloro-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico
70		N-ciano-3-((5-fluoro-1-((3S)-tetrahydrofuran-3-yl)-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxamida
71		Ácido 3-((1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-yl)etil)-5-fluoro-1H-indazol-3-yl)amino)piridin-4-carboxílico

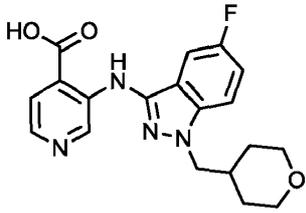
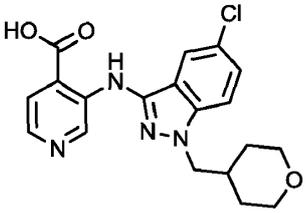
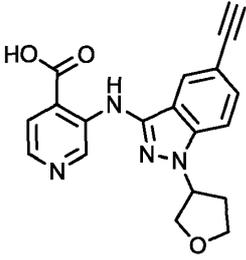
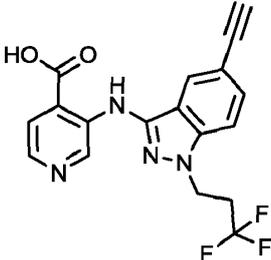
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
72		N-ciano-3-((1-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1il)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxamida
73		Ácido 3-((1-[2-(4,4-difluoropiperidin-1il)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico
74		N-ciano-3-((1-[2-(4,4-difluoropiperidin-1il)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxamida
75		N-ciano-3-([5-fluoro-1-(2-metilpropil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxamida

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
76		N-ciano-3-((1-[4-(dimetilamino)butil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxamida
77		N-ciano-3-((5-fluoro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxamida
78		Ácido 3-((5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico
79		N-ciano-3-((5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxamida

Un compuesto derivado de aminopiridina sustituida como se describe en el presente documento, o un éster de ácido carboxílico, o un bisóestero de ácido carboxílico del mismo, tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2.

Tabla 2

	
<p>Ácido 3-[[1-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-[[5-cloro-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico</p>
	
<p>Ácido 3-[(1-ciclobutil-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-[(5-cloro-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico</p>
	
<p>Ácido 3-[(1-ciclopropil-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-[5-cloro-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico</p>
	
<p>Ácido 3-[[1-(2-ciclopentiletil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-[[5-cloro-[1-(2-ciclopentiletil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico</p>

	
<p>Ácido 3-([5-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ylmethyl)-1H-indazol-3-yl]amino)piridin-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-([5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ylmethyl)-1H-indazol-3-yl]amino)piridin-4-carboxílico</p>
	
<p>Ácido 3-([5-etinil-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-indazol-3-yl]amino)piridin-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-([5-etinil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-yl]amino)piridin-4-carboxílico</p>

Preparación de compuestos derivados de 3-aminopiridina sustituida y compuestos derivados de 3-aminopiridazina sustituida

5 Los compuestos usados en las reacciones descritas en el presente documento se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en la técnica, partiendo de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen a partir de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI), que incluye Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, UK), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, RU), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (Nuevo Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemical s, Inc. (Rockville, MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

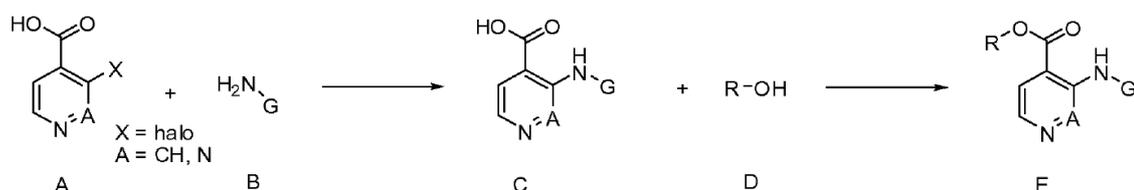
15 Los métodos conocidos por los expertos en la técnica se identifican a través de varios libros y bases de datos de referencia. Libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2nd ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Libros de referencia y tratados adicionales adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en este documento, o proporcione referencias a artículos que describan la preparación, incluya por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 -527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª Edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "1992 Patai's

5 Guide for chemistry of Functional Groups " (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; " Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Enciclopedia " (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y " Chemistry of Functional Groups " John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

10 Reactivos específicos y análogos también pueden identificarse mediante los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (American Chemical Society, Washington, DC, quizás contactado para más detalles). Los productos químicos que son conocidos pero no están disponibles comercialmente en los catálogos pueden prepararse mediante casas de síntesis química personalizadas, donde muchas de las casas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizadas. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de 3-aminopiridina sustituida y los compuestos derivados de 3-aminopiridazina sustituida descritos en el presente documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

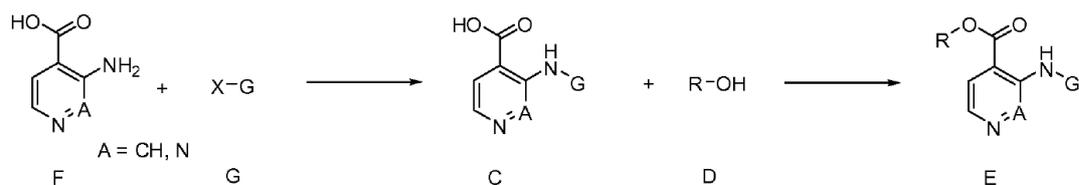
Los compuestos derivados de 3-aminopiridina sustituidas y los compuestos derivados de 3-aminopiridazina sustituidas se preparan por las rutas sintéticas generales descritas a continuación en los Esquemas 1-6.

### Esquema 1



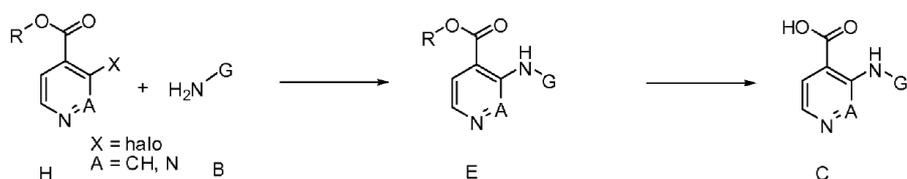
20 Con referencia al Esquema 1, el compuesto A y un compuesto amino B se mezclan y se tratan bajo una variedad de condiciones para formar el compuesto C. Por ejemplo, el compuesto A se puede agregar a una mezcla de anilina B y una base apropiada, tal como LiHMDS, en un disolvente apropiado, a temperaturas que varían de -78°C a 0°C. El compuesto de éster E puede prepararse a partir del compuesto C y un alcohol D usando un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en presencia de una base.

### Esquema 2



25 Con referencia al Esquema 2, el compuesto F y el electrófilo X-G (G) se mezclan y se tratan en una variedad de condiciones para producir el compuesto C. Por ejemplo, el compuesto de haluro de arilo G se puede agregar a una solución de F y LiHMDS en un disolvente apropiado, en temperaturas que varían desde -78°C a 0°C. El compuesto de éster E puede prepararse a partir del compuesto C y un alcohol D usando un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en presencia de una base.

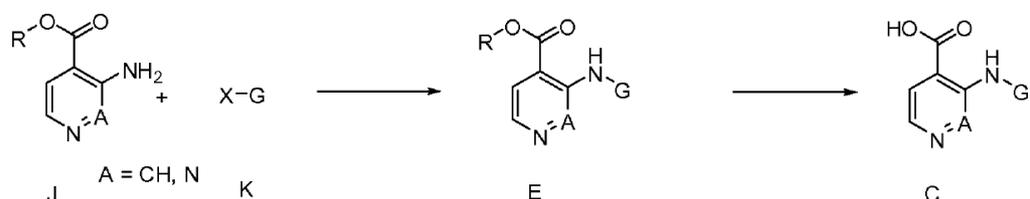
### Esquema 3



Con referencia al Esquema 3, el compuesto H y el compuesto amino B se mezclan y se tratan bajo una variedad de

condiciones para formar el compuesto E. Por ejemplo, la mezcla de compuesto H y anilina B puede someterse a una reacción de Buchwald bajo irradiación de microondas en un disolvente, a temperaturas que oscilan entre 100°C y 120°C. El compuesto de éster E se puede hidrolizar para dar el compuesto C, usando condiciones básicas tales como NaOH acuoso 1N.

#### Esquema 4

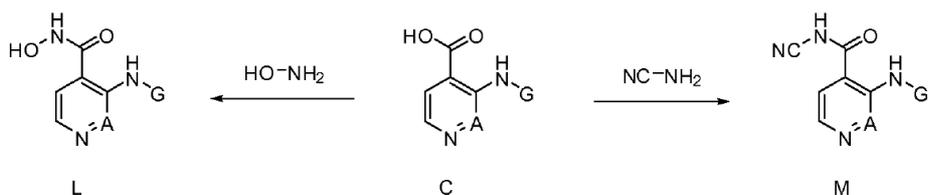


5

Con referencia al Esquema 4, el compuesto J y el electrófilo X-G (K) se mezclan y se tratan en una variedad de condiciones para formar el compuesto E. Por ejemplo, la mezcla de compuesto J y un haluro de arilo K puede someterse a una reacción de Buchwald bajo irradiación de microondas en un solvente apropiado, a temperaturas que varían de 100°C a 120°C. El compuesto de éster E se puede hidrolizar para dar el compuesto C, usando condiciones básicas tales como NaOH acuoso 1N.

10

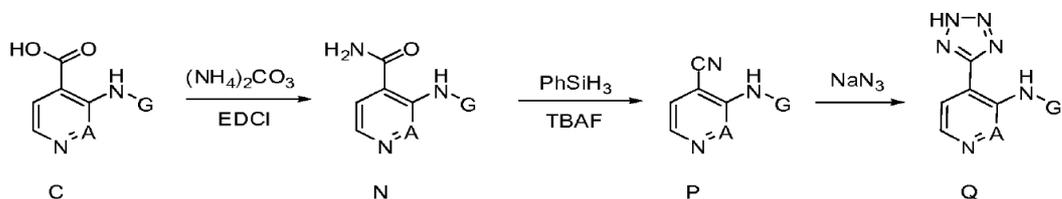
#### Esquema 5



Los métodos para preparar los compuestos L y M se proporcionan en el Esquema 5. El tratamiento del compuesto ácido C con hidrocloreto de hidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en un disolvente, tal como DMF, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas proporciona Compuesto L. El Compuesto C también se puede usar para preparar N-acilcianamidas tales como el compuesto M. Tratamiento del compuesto C con cianamida en presencia de un reactivo de acoplamiento ácido, tal como HATU, en un disolvente, tal como DMF, a temperatura ambiente para 1 a 24 horas proporciona el compuesto M.

15

#### Esquema 6



Un método para preparar compuestos Q se proporciona en el Esquema 6. El tratamiento del compuesto ácido C con carbonato de amonio en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como EDCI, en un disolvente, tal como THF, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas proporciona compuesto N. La deshidratación con amidas, con reactivos tales como silano y TBAF, proporciona nitrilo P. El tratamiento del nitrilo P con azida sódica y cloruro de amonio en DMF seguido de calentamiento a 90°C durante 2 a 24 horas proporciona el compuesto de tetrazol Q deseado.

20

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes se pueden seleccionar de entre los diversos sustituyentes que se enseñan de otro modo en este documento.

25

## Composiciones farmacéuticas

Un compuesto derivado de 3-aminopiridina sustituida o un compuesto derivado de 3-aminopiridazina sustituida como se describe en este documento se administra como un producto químico puro. El compuesto derivado de 3-aminopiridina sustituida o el compuesto derivado de 3-aminopiridazina sustituida como se describe en el presente documento se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en la presente excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), fisiológicamente adecuado (o aceptable), o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable) seleccionado sobre la base de una ruta de administración elegida y práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

De acuerdo con esto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de 3-aminopiridina sustituida o compuesto derivado de 3-aminopiridazina sustituida, o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Los vehículos (o excipientes) son aceptables o adecuados si el vehículo es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una composición farmacéutica descrita en este documento comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IV), Fórmula (V), o Fórmula (VI) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una composición farmacéutica descrita en este documento comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene la estructura de un compuesto proporcionado en la Tabla 1 o Tabla 2, o un derivado de éster alquílico del mismo, o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto derivado de 3-aminopiridina sustituida o el compuesto derivado de 3-aminopiridazina sustituida como se describe en el presente documento es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como productos intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en uno o más de los pasos de un método de síntesis.

Formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, bolsitas o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado fácilmente disuelto en el tracto digestivo. Se pueden usar vehículos sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de 3-aminopiridina sustituida o compuesto derivado de 3-aminopiridazina sustituida como se describe en el presente documento puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado general de salud, edad y otros factores que una persona experta en la técnica médica utilizará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada a la enfermedad por tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en la técnica médica. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis apropiada y un régimen de tratamiento proporcionan las composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, como remisiones completas o parciales más frecuentes, o una supervivencia general más prolongada y/o libre de la enfermedad, o una disminución de la severidad de los síntomas. Generalmente, las dosis óptimas pueden determinarse usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

Las dosis orales pueden oscilar típicamente de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

## Histona desmetilasa

La cromatina es el complejo de ADN y proteína que compone los cromosomas. Las histonas son el principal componente de la proteína de la cromatina, actuando como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas de las histonas y por las proteínas que no se unen a las histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar covalentemente las histonas en varios sitios.

Las proteínas pueden modificarse postraduccion por metilación en grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetilados en aspartato, glutamato o en el extremo C de la proteína. La metilación de la proteína

postraducción se ha implicado en una variedad de procesos celulares tales como el procesamiento de ARN, la señalización mediada por receptor y la diferenciación celular. La metilación de la proteína postraducción es ampliamente conocida en las histonas, conocidas tales reacciones por ser catalizadas por las histona metiltransferasas, que transfieren los grupos metilo de la S-adenosil metionina (SAM) a las histonas. Se sabe que la metilación de la histona participa en una amplia gama de procesos biológicos que incluyen la formación de heterocromatina, la inactivación del cromosoma X y la regulación transcripcional (Lachner et al., (2003) J. Cell Sci. 116: 2117-2124; Margueron et al., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163 - 176).

A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con la activación transcripcional, si la metilación de histonas conduce a la activación o represión de la transcripción depende del sitio particular de metilación y el grado de metilación (por ejemplo, si un residuo lisina particular de histona es mono-, di-, o trimetilado). Sin embargo, en general, la metilación en H3K9, H3K27 y H4K20 está relacionada con el silenciamiento génico, mientras que la metilación en H3K4, H3K36 y H3K79 generalmente se asocia con la expresión génica activa. Además, la tri- y dimetilación de H3K4 generalmente marca los sitios de inicio transcripcional de los genes activamente transcritos, mientras que la monometilación de H3K4 se asocia con secuencias potenciadoras.

Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa", como se denomina aquí, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo de una cadena lateral de aminoácido. Algunas desmetilasas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una histona H3 o H4 desmetilasa. Por ejemplo, una desmetilasa H3 puede desmetilar uno o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una desmetilasa H4 puede desmetilar la histona H4K20. Se conocen desmetilasas que pueden desmetilar un sustrato mono-, di- y/o trimetilado. Además, las histona desmetilasas pueden actuar sobre un sustrato de histona núcleo metilado, un sustrato mononucleosómico, un sustrato de dinucleosoma y/o un sustrato de oligonucleosoma, sustrato peptídico y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

La primera lisina desmetilasa descubierta fue la desmetilasa específica de lisina 1 (LSD1/KDM1), que desmetila tanto H3K4 como H3K9 mono y dimetilado, usando flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contenía histonas desmetilasas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa H3K36 usando un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contiene histona desmetilasa 1 (JHDM1/KDM2A).

Se identificaron posteriormente más proteínas que contienen el dominio JmjC y se pueden agrupar filogenéticamente en siete subfamilias: solo JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y JmjC.

#### Familia JMJD2

La familia de proteínas JMJD2 es una familia de histonas-desmetilasas conocidas para desmetilizar H3-K9 tri- y dimetilado, y fueron las primeras histonas trimetil desmetiladas identificadas. En particular, se descubrió que la expresión ectópica de los miembros de la familia JMJD2 disminuía drásticamente los niveles de H3-K9 tri- y dimetilado, mientras que aumentaba los niveles de H3-K9 mono-metilado, que deslocalizaba la proteína 1 de heterocromatina y reducía los niveles generales de heterocromatina *in vivo*. Los miembros de la subfamilia JMJD2 de proteínas jumonji incluyen JMJD2C y sus homólogos JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D y JMJD2E. Las características estructurales comunes que se encuentran en la subfamilia JMJD2 de proteínas Jumonji incluyen las secuencias JmjN, JmjC, PHD y Tdr.

Se sabe que JMJD2C, también conocido como GASC1 y KDM4C, desmetiliza H3K9 trimetilado y H3K36. La desmetilación de histonas por JMJD2C ocurre a través de una reacción de hidroxilación dependiente de hierro y  $\alpha$ -cetogluturato, en el que la descarboxilación oxidativa de  $\alpha$ -cetogluturato por JMJD2C produce dióxido de carbono, succinato y ferrilo y el ferrilo posteriormente hidroxila un grupo metilo de lisina H3K9, liberando formaldehído. Se sabe que JMJD2C modula la regulación de la adipogénesis por el receptor nuclear PPAR $\gamma$  y se sabe que está implicado en la regulación de la autorrenovación en células madre embrionarias.

#### Familia JARID

Como se usa en este documento, una "proteína JARID" incluye proteínas en la subfamilia JARID1 (por ejemplo, proteínas JARID1A, JARID1B, JARID1C y JARID1D) y la subfamilia JARID2, así como sus homólogos. Se puede encontrar una descripción más detallada y una lista de las proteínas JARID en Klose et al. (2006) Nature Reviews / Genetics 7: 715-727. La familia JARID1 contiene varios dominios conservados: JmjN, ARID, JmjC, PHD y un dedo de zinc C5HC2.

JARID1A, también llamado KDM5A o RBP2, se encontró inicialmente como un asociado de unión de la proteína de retinoblastoma (Rb). Posteriormente se descubrió que JARID1A funciona como una desmetilasa de H3K4 tri- y dimetilado, y se ha encontrado que promueve el crecimiento celular, mientras que inhibe la senescencia y la diferenciación. Por ejemplo, la abrogación de JARID1A de las células de ratón inhibe el crecimiento celular, induce la senescencia y la diferenciación, y causa la pérdida de la pluripotencia de las células madre embrionarias *in vitro*. Se ha encontrado que JARID1A se sobreexpresa en el cáncer gástrico y se ha descubierto que la pérdida de JARID1A reduce la tumorigénesis en un modelo de cáncer de ratón. Además, los estudios han demostrado que la pérdida de

la histona desmetilasa de la proteína 2 de unión a retinoblastoma (RBP2) suprime la tumorigénesis en ratones que carecen de Rb1 o Men1 (Lin et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 16 de agosto de 2011, 108(33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas. 1110104108) y los autores del estudio concluyeron que los fármacos inhibidores de RBP2 tendrían actividad anticancerígena.

5 JARID1B, también denominado KDM5B y PLU1, se encontró originalmente en experimentos para descubrir genes regulados por la tirosina quinasa HER2. Se ha encontrado que JARID1B se expresa constantemente en líneas celulares de cáncer de mama, aunque se ha encontrado restricción de JARID1B en tejidos adultos normales, con la excepción del testículo. Además, se ha encontrado que el 90% de los carcinomas ductales invasivos expresan JARID1B. Además, se ha encontrado que JARID1B está regulado positivamente en los cánceres de próstata, mientras que tiene una expresión más limitada en la próstata benigna, y también se ha observado que está regulado por incremento en cáncer de vejiga y cáncer de pulmón (tanto SCLC como NSCLC). También se ha descubierto que JARID1B reprime genes supresores de tumores como BRCA1, CAV1 y 14-3-3 $\sigma$ , y se descubrió que la caída de JARID1B aumenta los niveles de H3K4 trimetilado en estos genes.

15 Se describe en la presente un método para inhibir la histona desmetilasa que comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IV), Fórmula (V), o Fórmula (VI), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### Métodos de tratamiento

20 Aquí se describen métodos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, generalmente o con respecto a uno o más genes diana específicos. La desmetilación se puede modular para controlar una variedad de funciones celulares, que incluyen sin limitación: diferenciación; proliferación; apoptosis; tumorigénesis, leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; pérdida de cabello; o diferenciación sexual. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad regulada por metilación y/o desmetilación de histonas en un sujeto que lo necesita modulando la actividad de una desmetilasa que comprende un dominio JmjC (por ejemplo, una histona desmetilasa tal como Proteína(s) JHDM).

25 Se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IV), Fórmula (V) o Fórmula (VI), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describe un método para tratar cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IV), Fórmula (V) o Fórmula (VI), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe adicionalmente un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IV), Fórmula (V) o Fórmula (VI), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IV), Fórmula (V) o Fórmula (VI), se seleccionan de la Tabla 1 o la Tabla 2, como se proporciona en el presente documento.

En una descripción adicional, está el método para tratar el cáncer en un sujeto en el que el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

40 En una descripción adicional, está un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IV), Fórmula (V) o Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que el tumor se caracteriza por la pérdida de la función del gen del retinoblastoma (RB1).

45 En una descripción adicional, está un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IV), Fórmula (V) o Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que el tumor se caracteriza por la pérdida de la función del gen 1 de neoplasia endocrina múltiple (Men1).

#### Ejemplos

##### I. Síntesis Química

50 A menos que se indique lo contrario, se usaron reactivos y solventes tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se usaron solventes anhidros y material de vidrio secado al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en gel de sílice a menos que se indique lo contrario. Los espectros se dan en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento J se reportan en Hertz. Para los espectros de protones, se usó el pico de disolvente como pico de referencia.

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se registraron en Bruker Avance III más 400 MHz y se usó TMS como patrón interno.

Se tomó LCMS en un espectrómetro de masas cuadrupolar en la serie Agilent LC/MSD 1200 (columna: Welchrom XB-C18 (50 x 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) que funciona en modo de ionización ES (+) o (-); T = 30°C; velocidad flujo = 1.5 mL/min.

- 5 La HPLC preparativa se realizó en condiciones: (Flash: Welchrom C18, 150 x 20 mm); Longitud de onda 220 nm; Fase móvil: A MeCN (0.1% TFA); B agua (TFA al 0,1%); Velocidad de flujo: 25 mL/min; Volumen de inyección: 2 mL; Tiempo de ejecución: 30 min; Equilibrio: 5 min

Preparación 1A y 1B: 3-yodo-1-metil-1H-indazol y 3-yodo-2-metil-2H-indazol



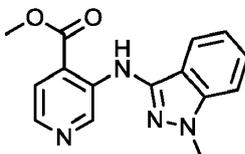
- 10 Se agitó 3-yodo-indazol (2.0 g, 8.2 mmol) en THF (20 mL) a 0°C bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió NaH (60%, 394 mg, 9.8 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió yodometano (1.4 g, 9.8 mmol) y la reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. La solución se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (10%-40% de EtOAc/hexanos dio dos isómeros:

- 15 Se aisló 3-yodo-1-metil-1H-indazol (1.2 g, 57%) ya que el isómero principal se eluyó primero.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.10 (3H, s), 7.18-7.22 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.42-7.46 (2H, m).

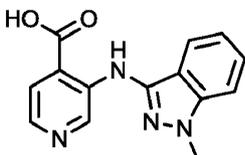
Se aisló 3-yodo-2-metil-2H-indazol (300 mg, 14%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.26 (3H, s), 7.12 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz).

- 20 Preparación 1C: 3-[(1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



- 25 A una suspensión del compuesto Preparación 1A (100 mg, 0.39 mmol), metil-3-aminoisonicotinato (83 mg, 0.54 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (176 mg, 0.54 mmol) y Xantphos (68 mg, 0.12 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36 mg, 0.039 mmol) en  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 110°C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20%-60% de EtOAc/hexanos) dio 75 mg (69%) del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.97 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, s ancho), 8,18 (1H, ancho), 9.76 (1H, s), 10.16 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ , 283; encontrado 283.

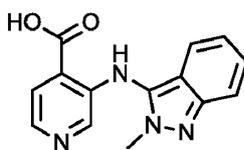
Ejemplo 1: ácido 3-[(1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



- 30 La preparación 1C (75 mg, 0.27 mmol) se agitó en MeOH (2 mL) con NaOH 2N (2 mL) a 50°C durante 30 minutos. La solución se enfrió y se acidificó con HCl 1N a pH 5, y luego se filtró para dar 50 mg (69%) del compuesto del título como un sólido naranja.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.68 (1H, s), 10.54 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ , 269; encontrado, 269.

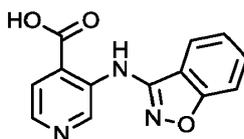
- 35

Ejemplo 2: ácido 3-[(2-metil-2H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



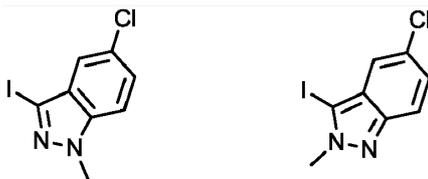
5 El compuesto del título se preparó con 20% de rendimiento a partir de la Preparación 1B y 3-aminoisonicotinato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1C, seguido de hidrólisis según el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.00 (3H, s), 6.97-7.01 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 8.07 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 9.26 (1H, s), 13.90 (1H, s ancho). [M+H] calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 268; encontrado, 269.

Ejemplo 3: ácido 3-(1,2-benzoxazol-3-ilamino)piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó con 2% de rendimiento a partir de 1,2-benzoxazol-3-amina y 3-aminoisonicotinato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1C, seguido de hidrólisis según el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.49 (1H, s), 7.73-7.90 (4H, m), 8.38 (1H, s), 9.62 (1H, s), 11.32 (1H s ancho). [M+H] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 256; encontrado 256.

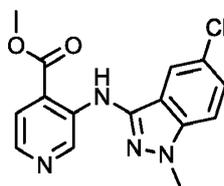
Preparación 4A y 4B: 5-cloro-3-yodo-1-metil-1H-indazol y 5-cloro-3-yodo-2-metil-2H-indazol



15 Se agitó 5-cloro-3-yodo-indazol (1.0 g, 3.6 mmol) en DMF (8 mL) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió NaH (60%, 159 mg, 3.96 mmol) y la reacción se agitó durante 45 minutos. Se añadió yodometano (260 µL, 4.14 mmol) y la reacción se agitó durante 45 minutos mientras se calentaba a temperatura ambiente. La solución se inactivó con MeOH y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10%-40%/ hexanos dio dos isómeros: se aisló 5-cloro-3-yodo-1-metil-1H-indazol (740 mg, 70%) como el principal isómero que se eluyó primero. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.09 (3H, s), 7.30 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.39 (1H, dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 1.6 Hz). [M+H] calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClIN<sub>2</sub>, 293, 295; encontrado 293, 295.

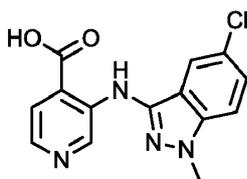
20 Se aisló 5-cloro-3-yodo-2-metil-2H-indazol (268 mg, 25%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.24 (3H, s), 7.24 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 9.1 Hz). [M+H] calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClIN<sub>2</sub>, 293, 295; encontrado 293, 295.

25 Preparación 4C: metil 3-[(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 25% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 4A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.00 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.26 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 9.74 (1H, s), 10.15 (1H, br s). [M+H] calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 317, 319; encontrado 317, 319.

Ejemplo 4: ácido 3-[(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



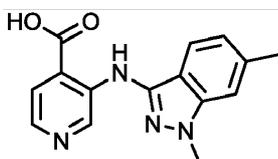
- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82% a partir de la Preparación 4C de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.9, 1.9$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.56 (1H, s), 10.52 (1H, s ancho), 14.22 (1H, ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2$ , 303, 305; encontrado 303, 305.

Preparación 5A y 5B: 3-yodo-1,6-dimetil-1H-indazol y 3-yodo-1,6-dimetil-1H-indazol



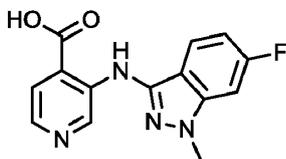
Los compuestos del título se prepararon a partir de 3-yodo-6-metil-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B.

- 10 Se aisló 3-yodo-1,6-dimetil-1H-indazol (78%) como el principal isómero que eluyó primero.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.51 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.3, 0.8$  Hz), 7.13 (1H, s), 7.33 (1H, s),  $J = 8.3$  Hz). [M+H] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_2$ , 273; encontrado 273. Se aisló 3-yodo-1,6-dimetil-1H-indazol (11%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.45 (3H, s), 4.21 (3H, s), 6.95 (1H, dd,  $J = 8.6, 0.9$  Hz), 7.26 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.39 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_2$ , 273; encontrado 273
- 15 Ejemplo 5: ácido 3-[(1,6-dimetil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó con 18% de rendimiento a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 5A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de hidrólisis según el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.47 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.67 (1H, s), 10.68 (1H, s ancho), 14,16 (1H, ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ , 283; encontrado 283.

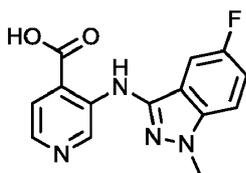
Ejemplo 6: ácido 3-[(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



- 25 A una suspensión de 3-bromoisonicotinato de metilo (220 mg, 1.02 mmol), 3-amino-6-fluoro-1-metil-indazol (220 mg, 1.33 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (500 mg, 1.53 mmol) y Xantphos (89 mg, 0.15 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (47 mg, 0.051 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a  $116^\circ\text{C}$  en un microondas durante 90 min. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10%-40%/DCM) dio 228 mg (75%) del éster intermedio como un sólido amarillo.

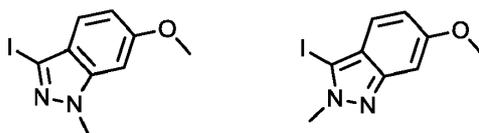
- 30 El éster se hidrolizó en NaOH 1N (1 mL) en MeOH (5 mL) a  $35^\circ\text{C}$  durante 1 h. La solución se neutralizó con HOAc y se concentró. El residuo se recogió en agua, se sometió a sonicación y el sólido se recogió por filtración. El sólido se recogió en MeOH y se recogió por filtración para dar 148 mg (71%) del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (3H, s), 7.02 (1H, td,  $J = 8.9, 1.6$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.7, 5.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.67 (1H, s), 10.59 (1H, s ancho), 14.20 (1H, br s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 287; encontrado 287.

- 35 Ejemplo 7: ácido 3-[(5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 3-bromoisonicotinato de metilo y 3-amino-5-fluoro-1-metil-indazol de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 6.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.01 (3H, s), 7.31-7.41 (2H, m), 7.67 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.1$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.49 (1H, s), 10.33 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 287; encontrado 287.

Preparación 8A y 8B: 3-yodo-6-metoxi-1-metil-1H-indazol y 3-yodo-6-metoxi-2-metil-2H-indazol

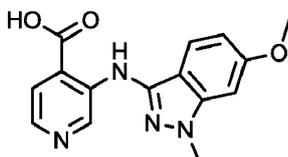


Los compuestos del título se prepararon a partir de 3-yodo-6-metoxi-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B.

10 Se aisló 3-yodo-6-metoxi-1-metil-1H-indazol (68%) como el principal isómero que eluyó primero.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.90 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.67 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.84 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz). [M+H] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}$ , 289; encontrado 289.

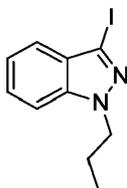
15 Se aisló 3-yodo-6-metoxi-2-metil-2H-indazol (18%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.86 (3H, s), 4.18 (3H, s), 6.80 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz), 6.90 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz). [M+H] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}$ , 289; encontrado 289.

Ejemplo 8: ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



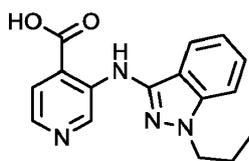
20 El compuesto del título se preparó con 21% de rendimiento a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 8A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de hidrólisis según el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.71 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.60 (1H, s), 12.29 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ , 299; encontrado 299.

Preparación 9A: 3-yodo-1-propil-1H-indazol



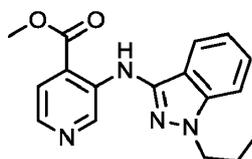
25 Se añadió NaH (60%, 197 mg, 4.92 mmol) a una solución de 3-yodoindazol (1.0 g, 4.1 mmol) en THF (20 mL) a 0°C, y la reacción se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se añadió bromopropano (605 mg, 4.9 mmol) a la reacción a 0°C. La solución se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Luego se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x30 mL), y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10%-30% de EtOAc/hexanos) dio 650 mg (56%) del compuesto del título como un sólido amarillo. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.93-1.98 (2H, m), 4.35 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.36-7.49 (3H, m).

Ejemplo 9: ácido 3-[(1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



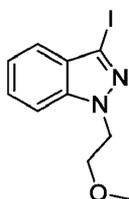
5 A una suspensión de 3-yodo-1-propil-1H-indazol (500 mg, 1.8 mmol), 3-aminoisonicotinato de metilo (372 mg, 2.5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.14 g, 3.5 mmol) y Xantphos (152 mg, 0.26 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (80 mg, 0.088 mmol) bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 110°C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30%-60%/hexanos) para dar un éster semipuro intermedio. El intermedio se añadió a NaOH 2N (5 mL) y se agitó a 50°C durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1N a pH 5 y se recogió por filtración a 200 mg (39%) del compuesto del título como un sólido naranja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.86 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.83-1.90 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.69 (1H, s), 10.55 (1H, s ancho). [M+H] calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 297; encontrado 297.

Preparación 9B: metil 3-[(1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato



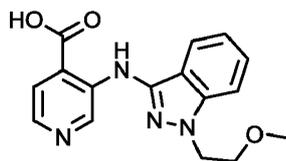
15 A una suspensión del compuesto del Ejemplo 9 (50 mg, 0,17 mmol) se agregó 1N CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (2 mL) en éter a temperatura ambiente. La reacción se agitó adicionalmente durante 10 minutos, y luego se filtró y se concentró para dar 30 mg (57%) del compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84-1.90 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.46 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.65-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.17 (1H), d, J = 5.2 Hz), 9.64 (1H, s), 10.03 (1H, s ancho). [M+H] calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 311; encontrado, 311.

Preparación 10A: 3-yodo-1-(3-metoxi-etil)-1H-indazol



20 Se añadió carbonato de potasio (791 mg, 5.7 mmol) a una solución de 3-yodoindazol (700 mg, 2.9 mmol) y 2-cloroetil metil éter (406 mg, 4.3 mmol) en ACN (20 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante la noche, y luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15%-50% de EtOAc/hexanos) para dar 530 mg (63%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.28 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.55 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.19 (1H, td, J = 1.2, 7.6 Hz), 7.43 - 7.47 (3H, m).

Ejemplo 10: ácido 3-[(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



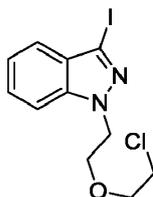
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 37% usando la Preparación 10A en el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 9. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.17 (3H, s), 3.78 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.52 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.71 (1H, s), 10.59 (1H, s ancho). [M + H] calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 312; encontrado, 313.

Preparación 10B: ácido metil 3-[(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



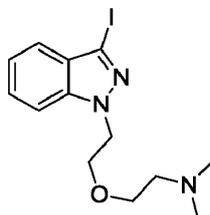
5 A una suspensión del compuesto del ejemplo 10 (100 mg, 0.32 mmol) en éter (5 mL) se añadió  $\text{CH}_2\text{N}_2$  1N (5 mL) en éter a temperatura ambiente. La reacción se agitó adicionalmente durante 10 minutos, se filtró y se concentró para dar 50 mg (48%) del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.21 (3H, s), 3.78 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.96 (3H, s), 4.52 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.45 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.63-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.66 (1H, s), 10.05 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ , 326; encontrado, 327.

Preparación 11A: 1-[2-(2-cloroetoxi)etil]-3-yodo-1H-indazol



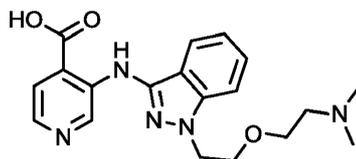
10 Se añadió carbonato de potasio (1.1 g, 8.2 mmol) a una solución de 3-yodoindazol (1.0 g, 4.1 mmol) y éter de bis(2-cloroetilo) (1.5 g, 10.3 mmol) en ACN (20 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante la noche, y se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 800 mg (56%) del compuesto del título como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.47 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 4.58 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.41-7.49 (3H, m). El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.

Preparación 11B: 2-[2-(3-yodo-1H-indazol-1-il)etoxi]-N,N-dimetietanamina



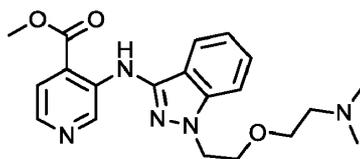
20 Se añadieron carbonato de potasio (5.6 g, 40.6 mmol) y yoduro de potasio (1.3 g, 8.1 mmol) a una solución de la Preparación 11A (700 mg, 2.0 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (2.5 g, 30.5 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante la noche en un tubo sellado y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 650 mg (89%) del compuesto del título como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.45 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.89 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.57 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 7.18 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.40-7.49 (3H, m).

Ejemplo 11: ácido 3-[(1-[2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil]-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con 30% de rendimiento usando la Preparación 11B en el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.58 (6H, s), 3.12 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.51 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 7.09 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.39 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.56-7.63 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.63 (1H, s), 12.80 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ , 370; encontrado, 370.

30 Preparación 11C: 3-[(1-[2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil]-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19% del Ejemplo 11 de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9B.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.69 (6H, s), 3.22 (2H, t,  $J$  = 4.8 Hz), 3.73 (2H, t,  $J$  = 5.2 Hz), 4.04 (2H, t,  $J$  = 4.8 Hz), 4.06 (3H, s), 4.61 (2H, t,  $J$  = 5.2 Hz), 7.21 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.49 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 7.71 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.07 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 8.19 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 9.78 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ , 384; encontrado, 384.

Preparación 12A y 12B: 3-yodo-1,5-dimetil-1H-indazol y 3-yodo-2,5-dimetil-2H-indazol

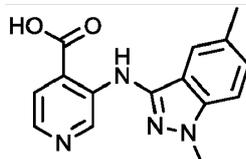


10 Los compuestos del título se prepararon a partir de 3-yodo-5-metil-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B.

Se aisló 3-yodo-1,5-dimetil-1H-indazol (78%) como el principal isómero que eluyó primero.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.47 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.21-7.27 (3H, m). [M+H] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_2$ , 273; encontrado 273.

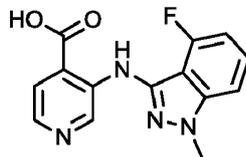
15 Se aisló 3-yodo-2,5-dimetil-2H-indazol (11%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.43 (3H, s), 4.22 (3H, s), 7.11-7.26 (2H, m), 7.55 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz). [M+H] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_2$ , 273; encontrado 273.

Ejemplo 12: ácido 3-[(1,5-dimetil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



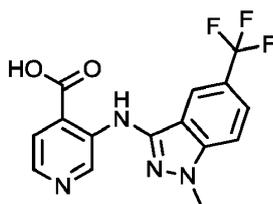
20 El compuesto del título se preparó con 22% de rendimiento a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 12A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de hidrólisis según el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.45 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.36 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.78 (1H, d,  $J$  = 5.0 Hz), 8.15 (1H, d,  $J$  = 5.0 Hz), 9.61 (1H, s), 10.49 (1H, s ancho), 14.19 (1H, ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ , 283; encontrado 283.

Ejemplo 13: ácido 3-[(4-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



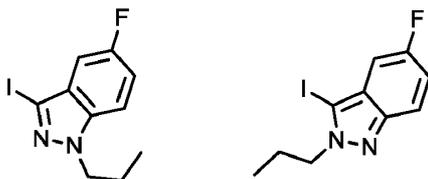
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34% a partir de 3-bromoisonicotinato de metilo y 3-amino-4-fluoro-1-metil-indazol de acuerdo con el procedimiento general para el ejemplo 6.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.00 (3H, s), 6.84-6.89 (1H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J$  = 5.0 Hz), 8.21 (1H, d,  $J$  = 5.0 Hz), 9.90 (1H, s), 10.88 (1H, s ancho), 14.22 (1H, ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 287; encontrado 287.

Ejemplo 14: ácido 3-[(5-trifluorometil-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44% a partir de 3-bromoisonicotinato de metilo y 3-amino-5-trifluorometil-1-metil-indazol de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 6. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.05 (3H, s), 7.72-7.83 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.64 (1H, s), 10.69 (1H, s ancho), 14,12 (1H, br s). [M+H] calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 337; encontrado 337.

Preparación 15A y 15B: 5-fluoro-3-yodo-1-propil-1H-indazol y 5-fluoro-3-yodo-2-propil-2H-indazol

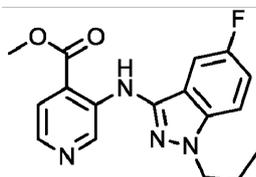


Los compuestos del título se prepararon a partir de 3-yodo-5-fluoro-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B.

10 Se aisló 5-fluoro-3-yodo-1-propil-1H-indazol (62%) como el principal isómero que se eluyó en primer lugar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.91-1.99 (2H, m), 4.33 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.09-7.21 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m). [M+H] calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FIN<sub>2</sub>, 305; encontrado 305.

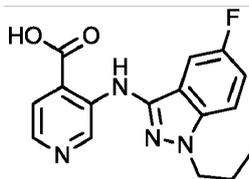
15 Se aisló 5-fluoro-3-yodo-2-propil-2H-indazol (11%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.95-2.05 (2H, m), 4.44 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.97-7.12 (2H, m), 7.62-7.67 (1H, m). [M+H] calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FIN<sub>2</sub>, 305; encontrado 305.

Ejemplo 15C: 3-[(5-fluoro-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



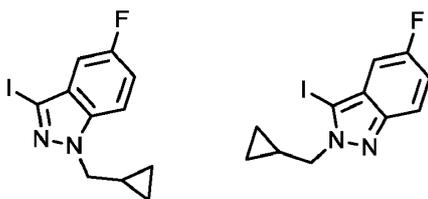
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 15A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.94-2.00 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.25 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.17-7.21 (1H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.61 (1H, s), 10.00 (1H, s) [M+H] calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 329; encontrado 329.

Ejemplo 15: ácido 3-[(5-fluoro-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 92% a partir de la Preparación 15C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.83-1.89 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.48 (1H, s), 10.23 (1H, s), 14.10 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 315; encontrado 315.

30 Preparación 16A y 16B: 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol y 2-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol

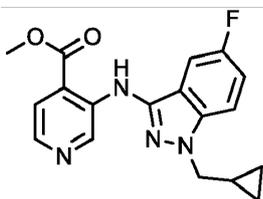


Los compuestos del título se prepararon a partir de 3-yodo-5-fluoro-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B.

- 5 Se aisló 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol (47%) como el isómero principal se eluyó en primer lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.60 (6H, m), 1.30-1.36 (1H, m), 4.25 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.09-7.22 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, m) [M+H] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FIN}_2$ , 317; encontrado 317.

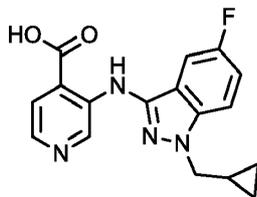
Se aisló 2-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol (20%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.55-0.64 (6H, m), 1.46-1.49 (1H, m), 4.36 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.99-7.13 (2H, m), 7.64 - 7.68 (1H, m). [M+H] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FIN}_2$ , 317; encontrado 317.

- 10 Ejemplo 16C: 3-[[1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxilato de metiló



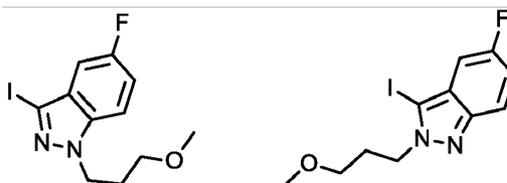
- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 16A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.43-0.46 (2H, m), 0.57-0.61 (2H, m), 1.32-1.36 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.17 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.15 (1H, s,  $J = 5.1$  Hz), 9.64 (1H, s), 10.01 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 341; encontrado 341.

Ejemplo 16: ácido 3-[[1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il] amino] piridin-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 81% a partir de la Preparación 16C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.42-0.52 (4H, m), 1.33-1.37 (1H, m), 4.26 (2H, d,  $J = 6.5$  Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.16 (1H, s,  $J = 5.1$  Hz), 9.53 (1H, s), 10.21 (1H, s), 14.16 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 327; encontrado 327.

Preparación 17A y 17B: 5-fluoro-3-yodo-1-(metoxipropil)-1H-indazol y 5-fluoro-3-yodo-2-(metoxipropil)-2H-indazol

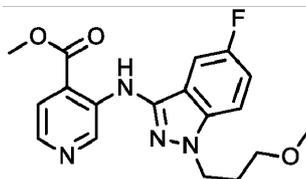


- 25 Los compuestos del título se prepararon a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1-bromo-3-metoxipropano según el procedimiento para la Preparación 4A y 4B. Se aisló 5-fluoro-3-yodo-1-(metoxipropil)-1H-indazol (47%) ya que el isómero principal se eluyó primero.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.12-2.19 (2H, m), 3.23-3.33 (5H, m), 4.48 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 7.18 (1H, td,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.0$  Hz). [M+H] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}$ , 335; encontrado 335.

- 30 Se aisló 5-fluoro-3-yodo-2-(metoxipropil)-2H-indazol (17%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.21-2.28 (2H, m), 3.34-3.39 (5H, m), 4.60 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4$

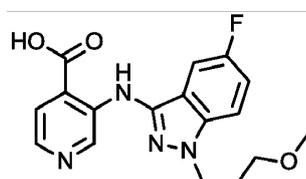
Hz), 7.10 (1H, td,  $J = 9.1, 2.4$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 9.2, 4.5$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{11}H_{12}FIN_2O$ , 335; encontrado 335.

Ejemplo 17C: 3-[[5-fluoro-1-(metoxipropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 17A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. [M+H] calculado para  $C_{18}H_{19}FN_4O_3$ , 359; encontrado 359.

Ejemplo 17: ácido 3-[[5-fluoro-1-(metoxipropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó con 78% de rendimiento a partir de la Preparación 17C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  2.06 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.28 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 4.40 (2H, d,  $J = 6.7$  Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.65 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.0$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.51 (1H, s), 10.44 (1H, s), 14.19 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $C_{17}H_{17}FN_4O_3$ , 345; encontrado 345.

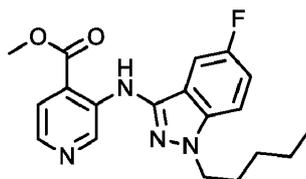
- 15 Preparación 18A y 18B: 5-fluoro-3-yodo-1-pentil-1H-indazol y 5-fluoro-3-yodo-2-pentil-2H-indazol



- 20 Los compuestos del título se prepararon a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1-bromopentano de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B. Se aisló 5-fluoro-3-yodo-1-pentil-1H-indazol (54%) ya que el isómero principal se eluyó en primer lugar.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.27-1.38 (4H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 4.36 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz), 7.19 (1H, td,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.0$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{12}H_{14}FIN_2$ , 333; encontrado 333.

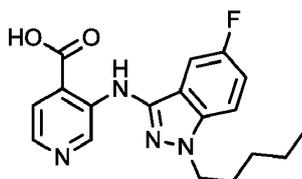
- 25 Se aisló 5-fluoro-3-yodo-2-pentil-2H-indazol (15%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.32-1.42 (4H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 4.47 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz), 7.09 (1H, td,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 9.3, 4.5$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{12}H_{14}FIN_2$ , 333; encontrado 333.

Ejemplo 18C: 3-[[5-fluoro-1-pentil-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



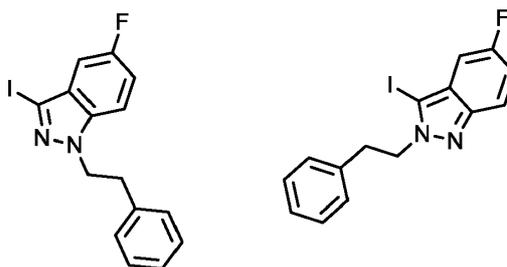
- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 56% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 18A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. [M+H] calculado para  $C_{19}H_{21}FN_4O_2$ , 357; encontrado 357.

Ejemplo 18: ácido 3-[[5-fluoro-1-pentil-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84% a partir de la Preparación 18C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.84 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.21-1.34 (4H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 4.36 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J = 9.0, 4.1$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.48 (1H, s), 10.30 (1H, s), 14.15 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 343; encontrado 343.

Preparación 19A y 19B: 5-fluoro-3-yodo-1-(2-fenetil)-1H-indazol y 5-fluoro-3-yodo-2-(2-fenetil)-2H-indazol

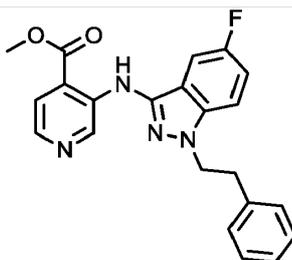


10 Los compuestos del título se prepararon a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y (2-bromoetil) benceno de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B.

Se aisló 5-fluoro-3-yodo-1-(2-fenetil)-1H-indazol (61%) ya que el isómero principal se eluyó primero.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.18 (2H, m,  $J = 7.4$  Hz), 4.55 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.97-7.07 (5H, m), 7.17-7.24 (3H, m). [M+H] calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FIN}_2$ , 367; encontrado 367.

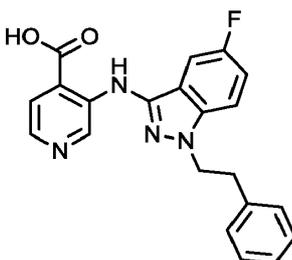
15 Se aisló 5-fluoro-3-yodo-2-(2-fenetil)-2H-indazol (17%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.27 (2H, m,  $J = 7.7$  Hz), 4.70 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.67 (1H, dd,  $J = 9.3, 4.5$  Hz). [M+H] calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FIN}_2$ , 367; encontrado 367.

Ejemplo 19C: 3-[[5-fluoro-1-(2-fenetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 19A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. [M+H] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 391; encontrado 391.

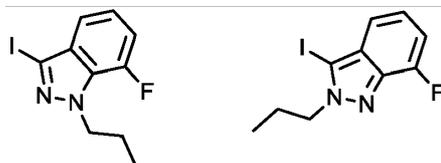
Ejemplo 19: ácido 3-[[5-fluoro-1-(2-fenetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78% a partir de la Preparación 19C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.16 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 4.60

(2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 7.14-7.56 (7H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.9$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.16 (1H, s,  $J = 5.1$  Hz), 9.44 (1H, s), 10.24 (1H, s), 14.09 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $C_{21}H_{17}FN_4O_2$ , 377; encontrado 377.

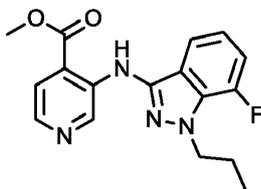
Preparación 20A y 20B: 7-fluoro-3-yodo-1-propil-1H-indazol y 7-fluoro-3-yodo-2-propil-2H-indazol



- 5 Los compuestos del título se prepararon a partir de 7-fluoro-3-yodo-indazol y 1-bromopropano según el procedimiento para la Preparación 4A y 4B. Se aisló 7-fluoro-3-yodo-1-propil-1H-indazol (57%) ya que el isómero principal se eluyó en primer lugar.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.89-1.95 (2H, m), 4.49 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.04-7.09 (2H, m), 7.20-7.23 (1H, m). [M+H] calculado para  $C_{10}H_{10}FIN_2$ , 305; encontrado 305.

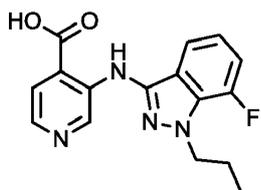
- 10 Se aisló 7-fluoro-3-yodo-2-propil-2H-indazol (18%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.99 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.01-2.07 (2H, m), 4.51 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 6.94-7.06 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{10}H_{10}FIN_2$ , 305; encontrado 305.

Ejemplo 20C: 3-[(7-fluoro-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



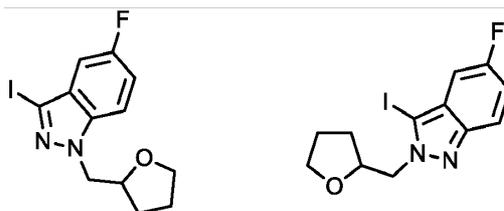
- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 20A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.93-1.99 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.43 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 6.98-7.09 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.78 (1H, s), 10.18 (1H, s). [M+H] calculado para  $C_{17}H_{17}FN_4O_2$ , 329; encontrado 329.

Ejemplo 20: ácido 3-[(7-fluoro-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 89% a partir de la Preparación 20C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0.87 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.84-1.90 (2H, m), 4.39 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J = 7.9, 4.2$  Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.45 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.66 (1H, s), 10.29 (1H, s), 14.12 (1H, s). [M+H] calculado para  $C_{16}H_{15}FN_4O_2$ , 315; encontrado 315.

Preparación 21A y 21B: 5-fluoro-3-yodo-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-indazol y 5-fluoro-3-yodo-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2H-indazol



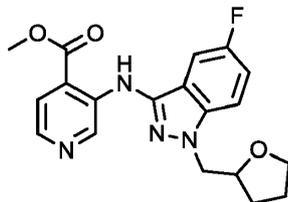
- 30 Los compuestos del título se prepararon a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y bromuro de tetrahidrofurfurilo de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B. Se aisló 5-fluoro-3-yodo-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-indazol (55%) ya que el isómero principal se eluyó primero.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.67-1.87 (3H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 3.70-3.76 (2H, m), 4.30-4.53 (3H, m), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 7.19 (1H, td,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 7.48

(1H, dd,  $J = 9.1, 4.0$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{12}H_{12}FIN_2O$ , 347; encontrado 347.

Se aisló 5-fluoro-3-yodo-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2H-indazol (19%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.78-2.07 (4H, m), 3.75-3.96 (2H, m), 4.49-4.59 (3H, m), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 7.10 (1H, td,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 9.3, 4.2$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{12}H_{12}FIN_2O$ , 347; encontrado 347.

5

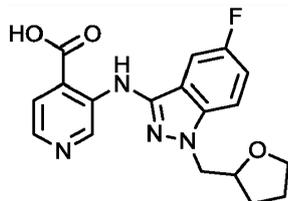
Ejemplo 21C: 3-[[5-fluoro-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-indazol-3-il] amino]piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 21A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. [M+H] calculado para  $C_{19}H_{19}FN_4O_3$ , 371; encontrado 371.

10

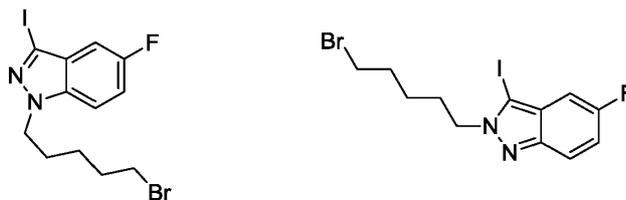
Ejemplo 21: ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78% a partir de la Preparación 21C según el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.67-2.00 (4H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 4.25-4.29 (1H, m), 4.41 (2H, d,  $J = 5.0$  Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 9.2, 4.2$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.52 (1H, s), 10.33 (1H, s), 14.16 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $C_{18}H_{17}FN_4O_3$ , 357; encontrado 357.

15

Preparación 22A y 22B: 1-(5-bromopentil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol y 2-(5-bromopentil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol



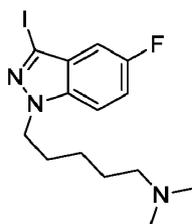
Los compuestos del título se prepararon a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1,5-dibromopentano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11A. Se aisló 1-(5-bromopentil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol (57%) ya que el isómero principal se eluyó en primer lugar.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.45-1.51 (2H, m), 1.84-1.99 (4H, m), 3.37 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.38 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 7.21 (1H, td,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 9.2, 4.0$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{12}H_{13}BrFIN_2$ , 412; encontrado 412.

20

Se aisló 2-(5-bromopentil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol (14%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.48-1.56 (2H, m), 1.88-2.06 (4H, m), 3.40 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.51 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz), 7.11 (1H, td,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 9.2, 4.5$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{12}H_{13}BrFIN_2$ , 412; encontrado 412.

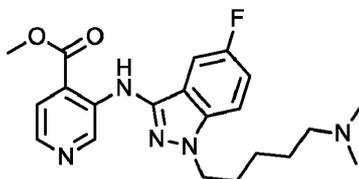
25

Preparación 22C: 5-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetilpentan-1-amina



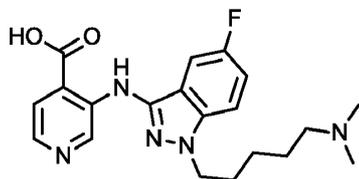
5 Se añadió carbonato de potasio (4.84 g, 35 mmol) a una solución de la Preparación 22A (900 mg, 2.19 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (1.79 g, 21.9 mmol) en THF (60 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 90°C durante 5 h en un tubo sellado y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 5% a 15%) dio 750 mg (91%) del compuesto del título como un aceite transparente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.30-1.37 (2H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.20-2.26 (8H, m), 4.36 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.18 (1H, td, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.1, 4.0 Hz). [M+H] calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>FIN<sub>3</sub>, 376; encontrado 376.

Preparación 22D: 3-((1-[2-(dimetilamino)pentil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il) amino)piridin-4-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 64% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 22C de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.34-1.40 (2H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.22-2.32 (8H, m), 4.00 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.17 (1H, td, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.61 (1H, s), 10.01 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 400; encontrado 400.

Ejemplo 22: ácido 3-((1-[2-(dimetilamino)pentil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxílico



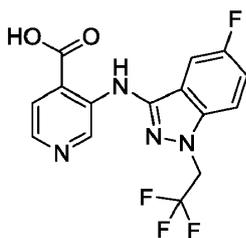
20 La hidrólisis de la Preparación 22D (220 mg, 0.55 mmol) se llevó a cabo en MeOH (5 mL) con NaOH 1N (1.5 mL) a 40°C durante 2 h. La solución se neutralizó con HOAc y se concentró. El residuo se disolvió en EtOH al 5%/DCM y se filtró para eliminar cualquier sal inorgánica, y la solución se concentró. El residuo se precipitó en MeOH y el sólido se recogió por filtración para dar 128 mg (60%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.23-1.31 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.70 (6H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 9.0, 4.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.48 (1H, s), 10.25 (1H, s ancho), 12.93 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 386; encontrado, 386.

25 Preparación 23A: 5-fluoro-3-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.91-4.97 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.30 (1H, td, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 3.6, 9.2 Hz).

Ejemplo 23: ácido 3-[[5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico



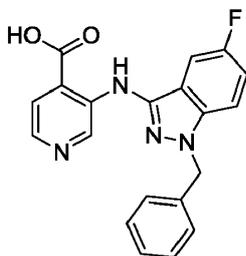
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 23A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.37-5.43 (2H, m), 7.41-7.51 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.64 (1H, s), 10.49 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ , 355; encontrado, 355.

Preparación 24A: 1-bencil-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



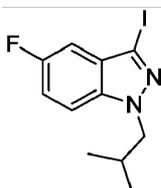
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y bromuro de bencilo de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.59 (2H, s), 7.11-7.21 (5H, m), 7.23-7.31 (3H, m).

Ejemplo 24: ácido 3-[(1-bencil-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



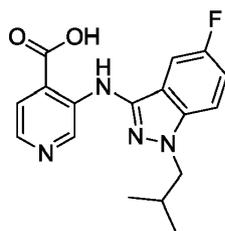
15 El compuesto del título se preparó con 45% de rendimiento a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 24A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.62 (2H, s), 7.25-7.41 (7H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.53 (1H, s), 10.39 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 363; encontrado, 363.

Preparación 25A: 5-fluoro-3-yodo-1-(2-metilpropil)-1H-indazol



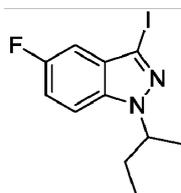
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1-bromo-2-metilpropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.30-2.37 (1H, m), 4.16 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.19 (1H, td,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 4.0, 8.8$  Hz).

Ejemplo 25: ácido 3-[[5-fluoro-1-(2-metilpropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



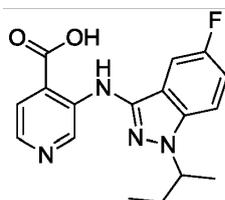
5 El compuesto del título se preparó con 34% de rendimiento a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 25A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.88 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.20-2.30 (1H, m), 4.18 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.48 (1H, s), 10.30 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 329; encontrado, 329.

Preparación 26A: 5-fluoro-3-yodo-1-(butan-2-il)-1H-indazol



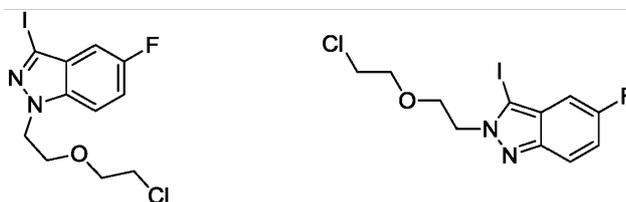
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 41% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 2-bromobutano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.79 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.57 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.88-1.95 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 4.48-4.55 (1H, m), 7.13 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.4$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.0$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 3.9, 9.0$  Hz).

Ejemplo 26: ácido 3-[[5-fluoro-1-(butan-2-il)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó con 8% de rendimiento a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 26A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.72 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.47 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.81-1.98 (2H, m), 4.69-4.73 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.74-7.80 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.45 (1H, s), 10.30 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 329; encontrado, 329.

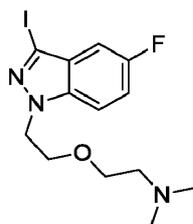
Preparación 27A y 27B: 1-{2-(2-cloroetoxi)etil}-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol y 2-{2-(2-cloroetoxi)etil}-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol



20 Los compuestos del título se prepararon a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y bis(2-cloroetil)éter de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11A. 1-{2-(2-cloroetoxi)etil}-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol (69%) se aisló como el principal isómero que eluyó primero.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.47 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz), 7.21 (1H, td,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 9.2, 4.0$  Hz). [M+H] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}$ , 369, 371; encontrado 369, 371.

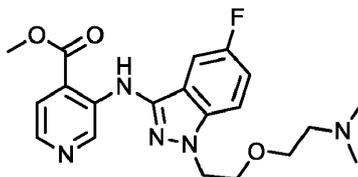
25 Se aisló 2-{2-(2-cloroetoxi)etil}-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol (16%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.53 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.05 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 4.69 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 7.12 (1H, td,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 9.3, 4.5$  Hz). [M+H] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}$ , 369, 371; encontrado 369, 371.

30 Preparación 27C: 2-{2-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)etoxi}-N,N-dimetiletanamina



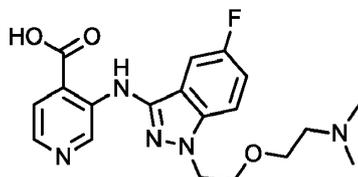
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 89% a partir de la Preparación 27A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.73 (6H, s), 3.23 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.91 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.00 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.66 (2H, t, J = 5.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.25 (1H, td, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 9.1, 4.0 Hz). [M+H] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O, 378; encontrado 378.

Preparación 27D: 3-[(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



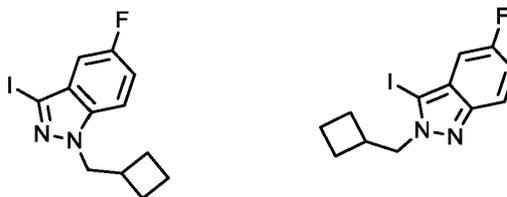
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 27C de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (6H, s), 2.44 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.50 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.91 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.00 (3H, s), 4.47 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, td, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.1, 4.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 5.2 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.61 (1H, s), 10.01 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 402; encontrado 402.

Ejemplo 27: sal del ácido acético del ácido 3-[(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



15 La hidrólisis de la Preparación 27D (200 mg, 0.50 mmol) se llevó a cabo en MeOH (5 mL) con NaOH 1N (1 mL) a 40°C durante 1 h. La solución se enfrió, se neutralizó con HOAc y se concentró. El residuo se recogió en EtOH al 5%/DCM y se filtró para eliminar las sales inorgánicas. La solución se concentró y precipitó a partir de un 50% de DCM/hexanos. El líquido se separó por decantación, y el sólido naranja pegajoso restante se secó a vacío para dar 20 mg (46%) del compuesto del título como su sal de HOAc. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 1.94 (3H, s), 2.67 (6H, s), 3.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.70 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.99 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.0 Hz), 7.15 (1H, td, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9.1, 3.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.57 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 388; encontrado, 388.

Preparación 28A y 28B: 1-(ciclobutilmetil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol y 2-(ciclobutilmetil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol

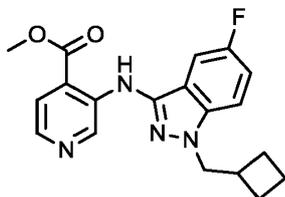


25 Los compuestos del título se prepararon a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y (bromometil) ciclobutano de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A y 4B. Se aisló 1-(ciclobutilmetil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol (71%) ya que el isómero principal se eluyó en primer lugar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.78-1.93 (4H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.18 (1H, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.1, 4.0 Hz). [M+H] calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FIN<sub>2</sub>, 331; encontrado 331.

30 Se aisló 2-(ciclobutilmetil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol (18%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.88-1.96 (4H, m), 2.02 - 2.10 (2H, m), 2.98 - 3.06 (1H, m), 4.51 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,10 (1H, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 9,3, 4,5 Hz). [M+H] calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FIN<sub>2</sub>,

331; encontrado 331.

Ejemplo 28C: 3-[[1-(ciclobutilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il] amino] piridin-4-carboxilato de metilo



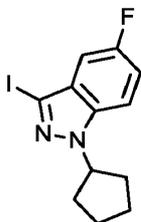
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 74% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 28A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.87-1.94 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.29 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.17 (1H, td,  $J = 8.9$ , 2.3 Hz), 7.29-7.33 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.63 (1H, s), 10.02 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 355; encontrado 355.

Ejemplo 28: ácido 3-[[1-(ciclobutilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



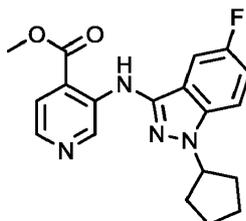
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de la Preparación 28C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.83-1.89 (4H, m), 1.96-2.01 (2H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 4.38 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.73-7.79 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.51 (1H, s), 10.32 (1H, s), 14.11 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 341; encontrado 341.

15 Preparación 29A: 1-ciclopentil-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



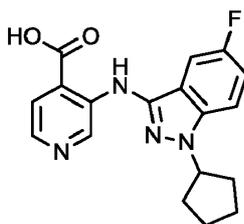
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y bromociclopentano de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 11A. El isómero menor no se aisló limpiamente.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.69-1.76 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.12-2.18 (4H, m), 4.87-4.95 (1H, m), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.2$ , 2.3 Hz), 7.17 (1H, td,  $J = 8.9$ , 2.4 Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 9.1$ , 4.0 Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2$ , 331; encontrado 331.

Ejemplo 29B: 3-[(1-ciclopentil-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



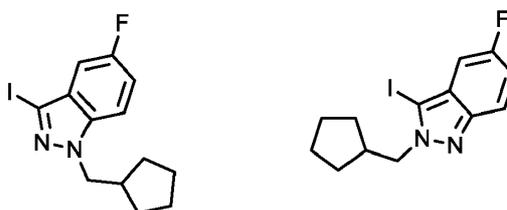
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 29A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.71-1.77 (2H, m), 1.98-2.03 (2H, m), 2.12-2.21 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.86-4.94 (1H, m), 7.17 (1H, td,  $J = 8.9$ , 2.4 Hz), 7.29-7.38 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.67 (1H, s), 10.06 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 355; encontrado 355.

Ejemplo 29: ácido 3-[(1-ciclopentil-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75% a partir de la Preparación 29B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.69-1.73 (2H, m), 1.89-2.17 (6H, m), 5.11-5.19 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.49 (1H, s), 10.34 (1H, s), 14.08 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 341; encontrado 341.

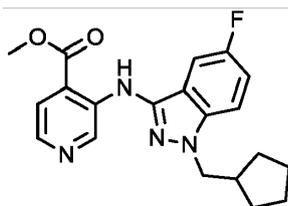
Preparación 30A y 30B: 1-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol y 2-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol



10 Los compuestos del título se prepararon a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y (bromometil) ciclopentano según el procedimiento para la Preparación 10A. Se aisló 1-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol (72%) ya que el isómero principal se eluyó en primer lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25-1.32 (2H, m), 1.50-1.65 (6H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 4.27 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 7.18 (1H, td,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.0$  Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FIN}_2$ , 345; encontrado 345.

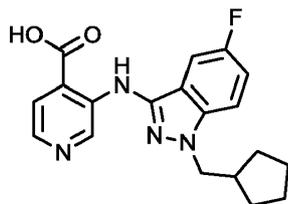
15 Se aisló 2-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol (18%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33-1.42 (2H, m), 1.56-1.73 (6H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 4.41 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.09 (1H, td,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 9.3, 4.5$  Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FIN}_2$ , 345; encontrado 345.

Ejemplo 30C: 3-[[1-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



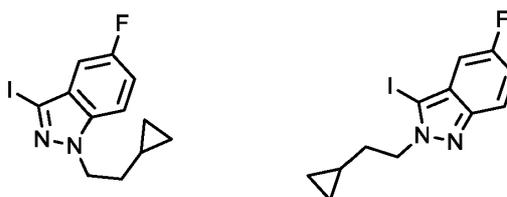
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 30A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 369; encontrado 369.

Ejemplo 30: ácido 3-[[1-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71% a partir de la Preparación 30C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.26-1.33 (2H, m), 1.49-1.64 (6H, m), 2.45-2.49 (1H, m), 4.29 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.50 (1H, s), 10.32 (1H, s), 14.08 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 355; encontrado 355.

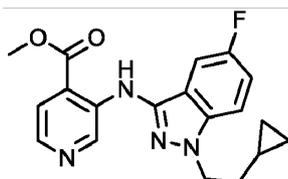
Preparación 31A y 31B: 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol y 2-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol



5 Se combinaron 5-fluoro-3-yodo-indazol (524 mg, 2.0 mmol), 2-cipropropiletanol (344 mg, 4.0 mmol) y trifetilfosfina (1.05 g, 4.0 mmol) en THF seco (40 mL). Se añadió azodicarboxilato de di-tert-butilo (921 mg, 4.0 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se concentró y purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0% a 20% de EtOAc/hexanos) para dar dos isómeros del producto: 1-(ciclopropiletil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol (390 mg, 59%) fue aislado como el principal isómero eluyendo primero.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.03-0.01 (2H, m), 0.29-0.41 (2H, m), 0.55-0.62 (1H, m), 1.76-1.82 (2H, m), 4.45 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz), 7.19 (1H, td,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.0$  Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2$ , 331; encontrado 331.

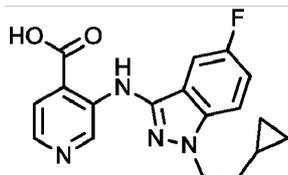
10 Se aisló 2-(ciclopropiletil)-5-fluoro-3-yodo-2H-indazol (216 mg, 33%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.03-0.01 (2H, m), 0.29-0.42 (2H, m), 0.61-0.69 (1H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 4.53 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 7.06 (1H, td,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 9.3, 4.55$  Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2$ , 331; encontrado 331.

Ejemplo 31C: 3-[[1-(ciclopropiletil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 31A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 355; encontrado 355.

Ejemplo 31: ácido 3-[[1-(ciclopropiletil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



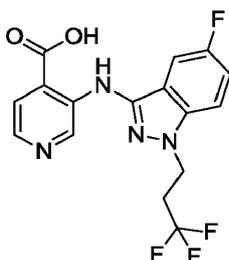
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 74% a partir de la Preparación 31C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.04-0.01 (2H, m), 0.26-0.30 (2H, m), 0.57-0.63 (1H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 4.43 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 9.48 (1H, s), 10.30 (1H, s), 14.13 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 341; encontrado 341.

Preparación 32A: 5-fluoro-3-yodo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol



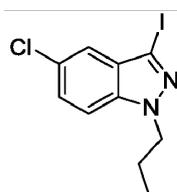
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.75-2.83 (2H, m), 4.60 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.26 (1H, td,  $J = 2.4, 9.2$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz).

Ejemplo 32: ácido 3-[[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



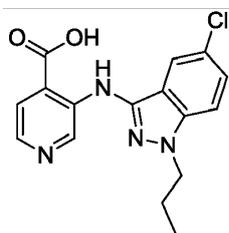
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 32A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.91-2.99 (2H, m), 4.67 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J = 3.6, 9.2$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 9.56 (1H, s), 10.52 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ , 369; encontrado, 369.

Preparación 33A: 5-cloro-3-yodo-1-propil-1H-indazol



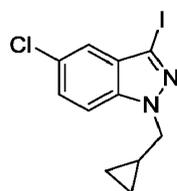
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75% a partir de 5-cloro-3-yodo-indazol y 1-bromopropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.91-1.97 (2H, m), 4.33 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

Ejemplo 33: ácido 3-[(5-cloro-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



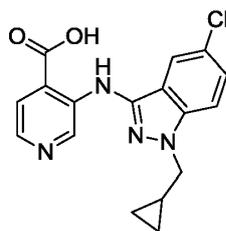
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 33A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.82-1.90 (2H, m), 4.33 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J = 2.0, 9.2$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.56 (1H, s), 10.41 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ , 331; encontrado, 331.

Preparación 34A: 5-cloro-1-(ciclopropilmetil-3-yodo-1H-indazol



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69% a partir de 5-cloro-3-yodo-indazol y (bromometil) ciclopropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.39-0.42 (2H, m), 0.57-0.62 (2H, m), 1.31-1.33 (1H, m), 4.25 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

25 Ejemplo 34: ácido 3-[[5-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



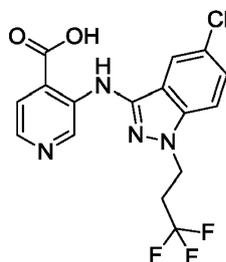
- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 34A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.40-0.44 (2H, m), 0.49-0.53 (2H, m), 1.26-1.32 (1H, m), 4.27 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 1.6, 9.2$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.60 (1H, s), 10.44 (1H, br s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ , 343; encontrado, 343.

Preparación 35A: 5-cloro-3-yodo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol



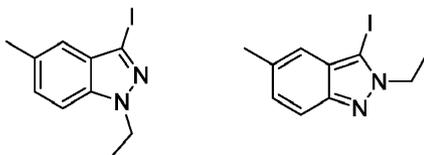
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39% a partir de 5-cloro-3-yodo-indazol y 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.73-2.85 (2H, m), 4.59 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

Ejemplo 35: ácido 3-[[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 37% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 35A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.87-2.99 (2H, m), 4.65 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.59 (1H, s), 10.45 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ , 385; encontrado, 385.

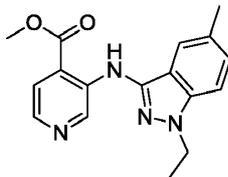
- 20 Preparación 36A y 36B: 1-etil-3-yodo-5-metil-1H-indazol y 2-etil-3-yodo-5-metil-2H-indazol



- 25 Los compuestos del título se prepararon a partir de 3-yodo-5-metil-indazol y bromoetano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4A y 4B. Se aisló 1-etil-3-yodo-5-metil-1H-indazol (73%) como el principal isómero que se eluyó en primer lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.47 (3H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.22-7.26 (3H, m).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IN}_2$ , 287; encontrado 287.

Se aisló 2-etil-3-yodo-5-metil-2H-indazol (17%) como el isómero menor eluyendo en segundo lugar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.44 (3H, s), 4.54 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.3, 3.3$  Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IN}_2$ , 287; encontrado 287.

Preparación 36C: 3-[(1-etil-5-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo

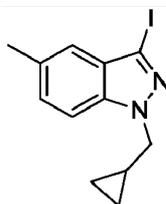


- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 36A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.50 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.46 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.33 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 7.24- 7.27 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.70 (1H, s), 10.03 (1H, s) [M+H] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ , 311; encontrado 311.

Ejemplo 36: ácido 3-[(1-etil-5-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico

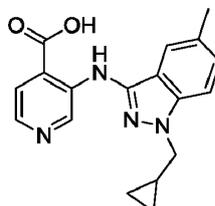


- 10 El compuesto del título se preparó con 63% de rendimiento usando la Preparación 36C en el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.43 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.63 (1H, s), 10.50 (1H, br s), 14.13 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ , 297; encontrado, 297.
- 15 Preparación 37A: 1-(ciclopropilmetil)-3-yodo-5-metil-1H-indazol



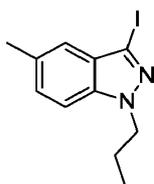
- 20 El compuesto del título se preparó con 66% de rendimiento a partir de 3-yodo-5-metil-indazol y (bromometil) ciclopropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.38-0.41 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 1.31-1.34 (1H, s), 2.48 (3H, s), 4.24 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.23-7.29 (3H, m).

Ejemplo 37: ácido 3-[[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



- 25 El compuesto del título se preparó con 24% de rendimiento usando la Preparación 37A en el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.39-0.42 (2H, m), 0.47-0.51 (2H, m), 1.25-1.29 (1H, m), 2.43 (3H, s), 4.23 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 1.2, 8.4$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.57 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.66 (1H, s), 10.49 (1H, br s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ , 323; encontrado, 323.

Preparación 38A: 3-yodo-5-metil-1-propil-1H-indazol



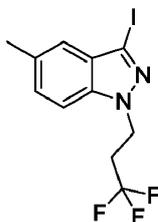
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60% a partir de 3-yodo-5-metil-indazol y 1-bromopropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.90-1.96 (2H, m), 4.32 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.22-7.28 (3H, m).

5 Ejemplo 38: ácido 3-[(5-metil-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó con 28% de rendimiento usando la Preparación 38A en el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.83-1.88 (2H, m), 2.43 (3H, s), 4.30 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.38 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.64 (1H, s), 10.52 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ , 311; encontrado, 311.

Preparación 39A: 3-yodo-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol



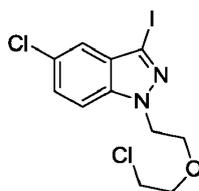
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29% a partir de 3-yodo-5-metil-indazol y 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.49 (3H, s), 2.72-2.83 (2H, m), 4.59 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.25- 7.32 (3H, m).

Ejemplo 39: ácido 3-[(5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il)amino] piridin-4-carboxílico



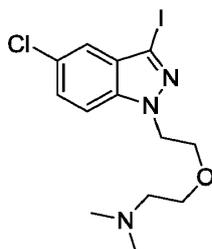
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 2% usando la Preparación 39A en el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 9.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.43 (3H, s), 2.87-2.95 (2H, m), 4.61 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.65 (1H, s), 10.55 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ , 365; encontrado, 365.

Preparación 40A: 1-{2-(2-cloroetoxi)etil}-5-cloro-3-yodo-1H-indazol



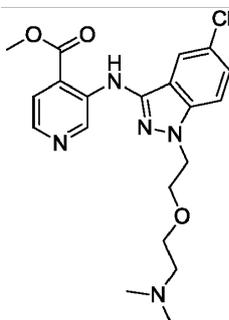
5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-3-yodo-indazol y bis(2-cloroetil)éter con un rendimiento del 54% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.47 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.92 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.56 (2H, t, J = 5.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.0, 9.2 Hz), 7.44-7.46 (2H, m).

Preparación 40B: 2-{2-(5-cloro-3-yodo-1H-indazol-1-il)etoxi}-N,N-dimetiletanamina



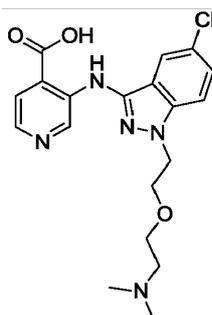
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 92% a partir de la Preparación 40A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.19 (6H, s), 2.39 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.45 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.87 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.55 (2H, t, J = 5.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.0, 9.2 Hz), 7.44-7.46 (2H, m).

Preparación 40C: sal del ácido trifluoroacético del 3-[(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-5-cloro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo,



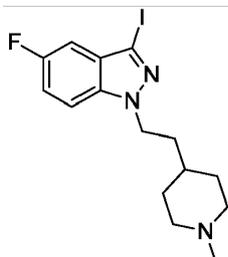
15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 68B de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 22% usando purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.74 (6H, s), 3.24 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.75 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.04 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.09 (3H, s), 4.61 (2H, t, J = 4.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1.6, 9.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.74 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 418; encontrado, 418.

Ejemplo 40: Sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-[(1-{2-[2-(dimetilamino) etoxi]etil}-5-cloro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



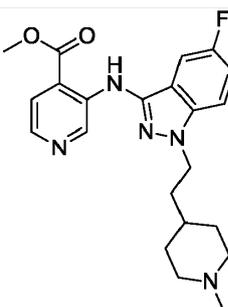
El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 40C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 69% usando la purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.76 (6H, s), 3.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.77 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.07 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.62 (2H, t, J = 4.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1.6, 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.27 (2H, d, J = 1.6 Hz), 9.86 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 404; encontrado, 404.

Preparación 41A: 5-fluoro-3-yodo-1-[2-(4-metilpiperidin-1il)etil]-1H-indazol



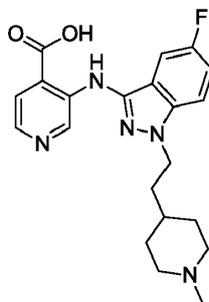
El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1-metil-4-(hidroxi)etil piperidina con un rendimiento del 30% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23-1.42 (3H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 1.84-1.91 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.82-2.86 (2H, m), 4.41 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.22 (1H, td, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 3.9, 9.0 Hz).

Preparación 41B: sal del ácido trifluoroacético del 3-((5-fluoro-1-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



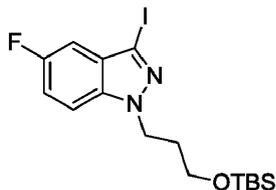
El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 41A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 59% usando purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.46-1.62 (3H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.09-2.13 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.90-2.97 (2H, m), 3.50-3.53 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.49 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.33 (1H, td, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 4.0, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.72 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 412; encontrado, 412.

Ejemplo 41: Sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-((5-fluoro-1-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico



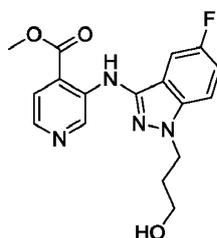
El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 41C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 76% usando la purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.46-1.62 (3H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.09-2.13 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.90-2.97 (2H, m), 3.50-3.53 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.49 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.33 (1H, td, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 4.0, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.72 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 398; encontrado, 398.

Preparación 42A: 1-(3-tert-butildimetilsiloxipropil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



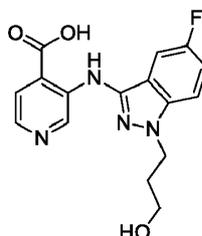
5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y (3-cloropropoxi) terc-butildimetilsilano (Org. Lett., 2000, 3473) con un rendimiento del 79% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.07-2.13 (2H, m), 3.55 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.49 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.18 (1H, td,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 4.0, 8.8$  Hz).

Preparación 42B: ácido metil 3-[[5-fluoro-1-(3-hidroxiopropil)-1H-indazol-3-il] amino]piridin-4-carboxílico



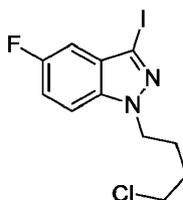
10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 42A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de la desprotección con alcohol en HCl 3N al 10%/MeOH a 50°C durante 3 h. El producto se aisló de la purificación por HPLC preparativa con un rendimiento del 58%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.96-2.00 (2H, m), 3.41-3.42 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.41 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.62 (1H, t,  $J = 4.4$  Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.67-7.54 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 9.42 (1H, s), 9.76 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 345; encontrado, 345.

Ejemplo 42: ácido 3-[[5-fluoro-1-(3-hidroxiopropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



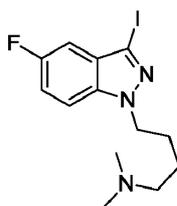
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de la Preparación 42B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.96-2.02 (2H, m), 3.41 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.42 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.50 (1H, s), 10.33 (1H, s ancho). [M + H] calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 331; encontrado, 331.

Preparación 43A: 1-(4-bromobutil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



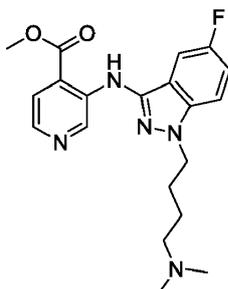
25 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1-bromo-4-clorobutano con un rendimiento del 74% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.76-1.80 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 3.55 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.42 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.22 (1H, td,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz).

Preparación 43B: 4-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetilbutan-1-amina



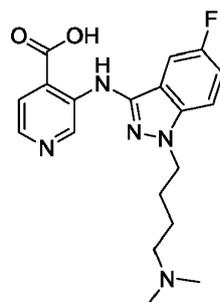
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98% a partir de la Preparación 43A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11B.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49-1.57 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.38 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.40 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.0$  Hz), 7.21 (1H, td,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz).

Preparación 43C: sal del ácido trifluoroacético del 3-((1-[4-(dimetilamino)butil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxilato de metilo,



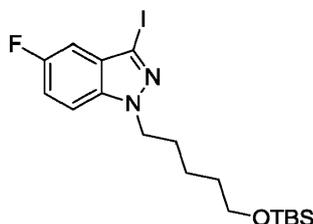
10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 43B de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 35% usando purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.60-1.68 (2H, m), 1.83-1.90 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.07-3.12 (2H, m), 3.95 (3 H, s), 4.41 (2 H, t,  $J = 6.4$  Hz), 7.38-7.43 (2 H, m), 7.74-7.79 (2 H, m), 8.19 (1 H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.39 (1H, s ancho), 9.46 (1H, s), 9.80 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 386; encontrado, 386.

15 Ejemplo 43: sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-((1-[4-(dimetilamino)butil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 43C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 71% usando purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.60-1.68 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.07-3.12 (2H, m), 4.42 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.75 (1H, dd,  $J = 4.0, 8.8$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.40 (1H, br s), 9.55 (1H, s), 10.39 (1H, s). (1H, s ancho), 9.55 (1H, s), 10.39 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 372; encontrado, 372.

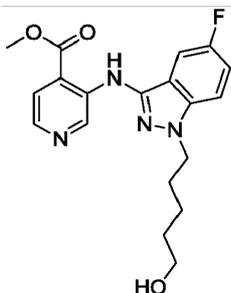
Preparación 44A: 1-(5-tert-butildimetilsiloxipentil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y (5-cloropentoxi) tert-butildimetilsilano con un rendimiento del 79% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.34-1.37 (2H, m), 1.50-1.55 (2H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 3.55 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.37 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.19 (1H, td,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.432 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz).

5

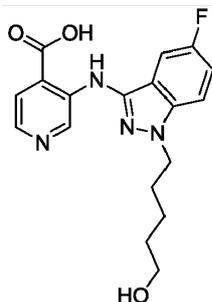
Preparación 44B: 3-[[5-fluoro-1-(5-hidroxipentil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 44A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de la desprotección con alcohol en HCl 3 N al 10%/MeOH a 50°C durante 3 h. El producto se aisló de la purificación por HPLC preparativa con un rendimiento del 39%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26-1.32 (2H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 3.35 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.96 (3H, s), 4.36 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.42 (1H, s), 9.81 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 373; encontrado, 373.

10

Ejemplo 44: ácido 3-[[5-fluoro-1-(5-hidroxipentil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico

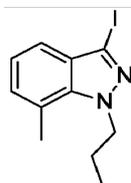


15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de la Preparación 44B según el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26-1.32 (2H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 3.35 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.36 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.50 (1H, s), 10.38 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 359; encontrado, 359.

20

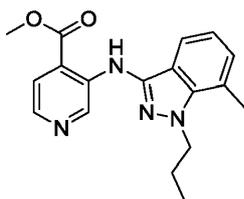
Preparación 45A: 3-yodo-7-metil-1-propil-1H-indazol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 62% a partir de 3-yodo-7-metil-indazol y 1-bromopropano de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.84-1.90 (2H, m), 2.66 (3H, s), 4.50 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.01 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_2$ , 301; encontrado 301.

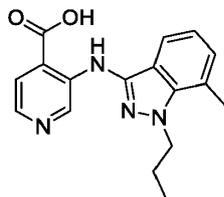
25

Preparación 45B: 3-[(7-metil-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



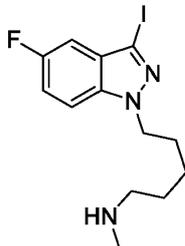
- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 45A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.98 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.89-1.95 (2H, m), 2.71 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.47 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.01 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.78 (1H, s), 10.11 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ , 325; encontrado 325.

Ejemplo 45: ácido 3-[(5-metil-1-propil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



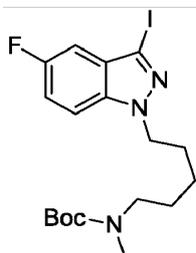
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de la Preparación 45B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.80-1.87 (2H, m), 2.69 (3H, s), 4.46 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.05 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.70 (1H, s), 10.57 (1H, s ancho), 14.14 (1H, br s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ , 311; encontrado, 311.

Preparación 46A: 5-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)-N-metilpentan-1-amina



- 15 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 22A y clorhidrato de metilamina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11B.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31-1.38 (2H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.54 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.37 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.20 (1H, td,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 4.0, 8.8$  Hz).

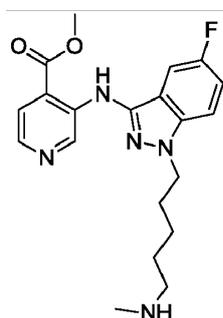
- 20 Preparación 46B: N-[5-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)-pentil]-N-metilcarbamato de tert-butilo



- 25 Se añadió  $\text{BOC}_2\text{O}$  (651 mg, 3.0 mmol) a una solución de la Preparación 46A (900 mg, 2.5 mmol) y trietilamina (0.7 mL, 5.0 mmol) en DCM (30 mL) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 850 mg (74%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

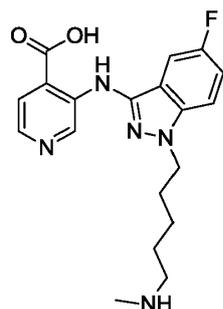
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24-1.32 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.49-1.56 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.17 (2H, s), 4.37 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 7.20 (1H, td,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.33 (1H, s).

Preparación 46C: sal del ácido trifluoroacético del 3-((5-fluoro-1-[5-(metilamino)pentil]-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxilato de metilo,



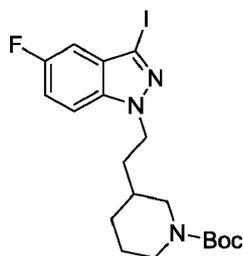
5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 46B de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de la desprotección con BOC en HCl 3N al 10%/MeOH a 50°C durante 3 h. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 48% usando purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.40 - 1.45 (2H, m), 1.68 - 1.74 (2H, m), 1.99 - 2.03 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.12 (3H, s), 4.42 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.31 (1H, td, J = 2.0, 9.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 4.0, 9.2 Hz), 8.23-8.27 (2H, m), 9.79 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 386; encontrado, 386.

10 Ejemplo 46: Sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-((5-fluoro-1-[5-(metilamino) pentil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico



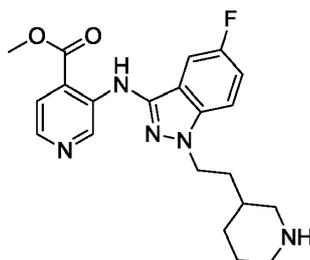
15 El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 46C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 69% usando purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.39-1.45 (2H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 4.0, 9.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.84 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 372; encontrado, 372.

Preparación 47A: 3-[2-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)etil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



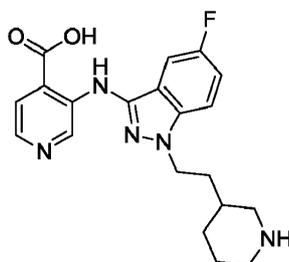
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 56% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 3-(2-bromoetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 10A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16-1.32 (2H, m), 1.37-1.62 (11H, m), 1.78-1.87 (3H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.90-2.93 (1H, m), 3.75-3.88 (2H, m), 4.42 (2H, t, J = 2.0, 7.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, td, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 4.0, 9.2 Hz).

25 Preparación 47B: sal del ácido trifluoroacético del 3-((5-fluoro-1-[2-(piperidin-3-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxilato de metilo



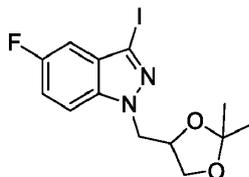
5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 47A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de la desprotección con BOC en HCl 3N al 10%/MeOH a temperatura ambiente durante 3 h. El producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 41% usando purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.30-1.40 (1H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 1.91-2.11 (4H, m), 2.74 (1H, t, J = 12.0 Hz), 2.91 (1H, td, J = 2.8, 12.8 Hz), 3.31-3.38 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.50 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 4.0, 9.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.75 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 398; encontrado, 398.

10 Ejemplo 47: Sal de ácido trifluoroacético del ácido 3-((5-fluoro-1-[(2-(piperidin-3-yl)etil]-1H-indazol-3-yl)amino]piridin-4-carboxílico



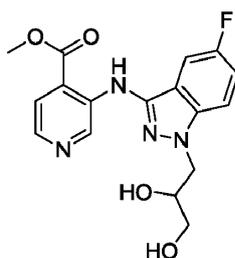
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 74% a partir de la Preparación 47B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.17-1.27 (1H, m), 1.48-1.64 (2H, m), 1.72-1.96 (4H, m), 2.57-2.77 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 4.44 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 4.0, 8.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.19-8.24 (2H, m), 8.53-8.57 (1H, m), 9.55 (1H, s), 10.38 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 384; encontrado, 384.

Preparación 48A: 3-yodo-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)metil]-5-fluoro-1H-indazol



20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1,2-isopropilidenglicerol con un rendimiento del 52% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.27 (3H, s), 1.31 (3H, s), 3.83-3.87 (1H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.48-4.55 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.22 (1H, td, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.1, 4.0 Hz). [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 377; encontrado, 377.

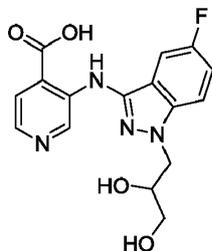
Preparación 48B: 3-[[1-(2,3-dihidroxiopropil)-5-fluoro-1H-indazol-3-yl]amino] piridin-4-carboxilato de metilo



25 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 48A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de desprotección con diol en HCl 1N al 20%/THF durante la

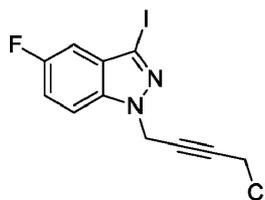
noche. El producto se aisló con un rendimiento del 52% mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 10%/DCM).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.67-3.81 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.31 (1H, t,  $J = 5.0$  Hz), 4.41 (2H, s ancho), 7.19-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.7, 3.4$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.67 (1H, s), 10.16 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_4$ , 361; encontrado, 361.

5 Ejemplo 48: ácido 3-([1-(2,3-dihidroxiopropil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino) piridin-4-carboxílico



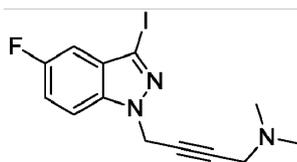
10 El compuesto del título se preparó en la Preparación 48B con un rendimiento del 82% de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.40 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 3.95 (1H, br s), 4.23-4.44 (2H, m), 4.76 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 7.30-7.37 (2H, m), 7.65 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.1$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.51 (1H, s), 10.35 (1H, s ancho), 14.11 (1H, ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_4$ , 347; encontrado, 347.

Preparación 49A: 1-(4-clorobut-2-in-1-il)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



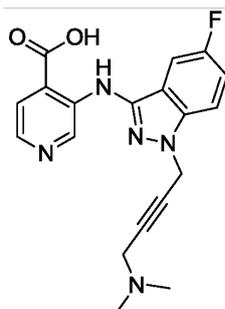
15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 4-cloro-2-butin-1-ol con un rendimiento del 58% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.

Preparación 49B: 4-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetilbut-2-in-1-amina



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85% a partir de la Preparación 49A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11B.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.29 (6H, s), 3.30 (2H, s), 5.23 (2H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.25 (1H, td,  $J = 2.4, 9.2$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz).

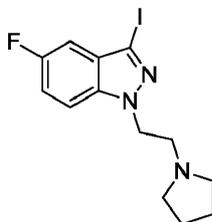
Preparación 49C: Sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-([1-[4-(dimetilamino) but-2-in-1-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico



25 A una suspensión de la Preparación 49B (450 mg, 1.3 mmol), 3-aminoisonicotinato de metilo (230 mg, 1.5 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (821 mg, 2.5 mmol), Xantphos (109 mg, 0.19 mmol) en dioxano (20 mL), se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (58 mg, 0.063 mmol) en  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla de reacción se

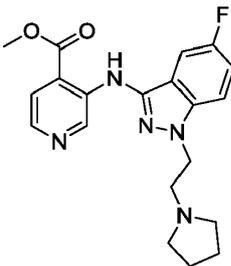
filtró y se concentró. El residuo se agitó en NaOH 1N/MeOH durante 1 h, y luego se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 5 mg (1%) del compuesto del título como un sólido naranja.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.91 (6H, s), 4.12 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.37 (1H, td,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 3.6, 8.8$  Hz), 8.22-8.27 (2H, m), 9.87 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 368; encontrado, 368.

5 Preparación 50A: 5-fluoro-3-yodo-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol



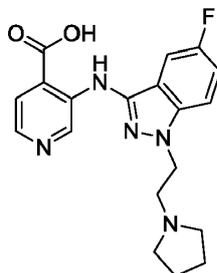
Se añadieron carbonato de potasio (950 mg, 6,9 mmol) y yoduro de potasio (380 mg, 2,3 mmol) a una solución de 5-fluoro-3-yodo-indazol (600 mg, 2,3 mmol) y 1-(2-cloroetil)pirrolidina clorhidrato (779 mg, 4,6 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a  $68^\circ\text{C}$  durante 3 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se lavó con MeOH y la solución se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 10%/DCM) dio 720 mg (88%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. Este material contenía una impureza leve (isómero menor).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.76-1.81 (4H, m), 2.58-2.64 (4H, m), 3.05 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 8.2, 4.7$  Hz), 7.21 (1H, td,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.0$  Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FIN}_3$ , 360; encontrado, 360.

15 Preparación 50B: 3-((5-fluoro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il) amino) piridin-4-carboxilato de metilo



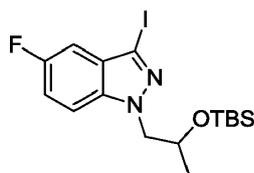
El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 50A con un rendimiento del 50% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.75-1.80 (4H, m), 2.56-2.61 (4H, m), 3.02 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.99 (3H, s), 4.43 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.17 (1H, td,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 7.27-7.35 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.66 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 384; encontrado, 384.

Ejemplo 50: ácido 3-((5-fluoro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxílico



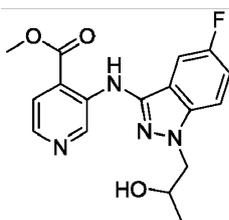
El compuesto del título se preparó en la Preparación 50B con un rendimiento del 52% de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.97-2.01 (4H, m), 3.10-3.30 (4H, br s), 3.71-3.75 (2H, br s), 4.67 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.2$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 9.1, 4.0$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.59 (1H, s), 12.01 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 370; encontrado, 370.

Preparación 51A: 1-(2-tert-butildimetilsiloxipropil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 1-bromo-2-propanol de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11A, seguido de protección contra el alcohol usando cloruro de TBDMS (1.1 eq) y DMAP (1.1 eq) en DCM. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.07-2.13 (2H, m), 3.55 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.49 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz), 7.18 (1H, td, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.8 Hz).

Preparación 51B: ácido metil 3-[[5-fluoro-1-(2-hidroxipropil)-1H-indazol-3-il] amino]piridin-4-carboxílico



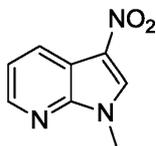
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 51A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de la desprotección con alcohol en HCl 3N al 10%/MeOH a 50°C durante 3 h. El producto se aisló a partir de cromatografía en gel de sílice (MeOH al 10%/DCM) con un rendimiento del 52%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.96-2.00 (2H, m), 3.41-3.42 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.41 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.62 (1H, t, *J* = 4.4 Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.67-7.54 (2H, m), 8.16 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 9.42 (1H, s), 9.76 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 345; encontrado, 345.

- 15 Ejemplo 51: ácido 3-[[5-fluoro-1-(2-hidroxipropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico



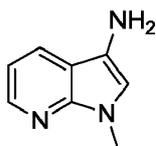
- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 68% a partir de la Preparación 51B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.96-2.02 (2H, m), 3.41 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.42 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.69 (1H, dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.50 (1H, s), 10.33 (1H, s ancho). [M+H] calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 331; encontrado, 331.

Preparación 52A: 1-metil-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



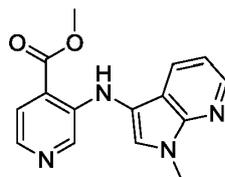
- 25 Se añadió hidruro de sodio (236 mg, 60%, 5.9 mmol) a una solución del compuesto 3-nitro-7-azaindol (800 mg, 4.9 mmol) en THF (20 mL) y DMF (10 mL) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió yodometano (837 mg, 5.9 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (40 mL) y el precipitado se recogió por filtración para dar 600 mg (69%) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.94 (3H, s), 7.48 (1H, dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz), 8.46 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz), 8.50 (1H, dd, *J* = 2.0, 4.8 Hz), 8.94 (1H, s).

Preparación 52B: 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-amina



- 5 Se añadió Pd/C al 10% (50 mg) a una solución de la Preparación 52A (241 mg, 1.4 mmol) y trietilamina (137 mg, 1.4 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub>. La reacción se agitó en H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar 208 mg del compuesto del título como un aceite amarillo, que se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación.

Preparación 52C: 3-[(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



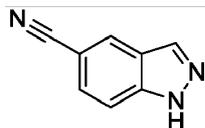
- 10 A una suspensión de la Preparación 52B (208 mg, 1.4 mmol), 3-bromo-isonicotinato de metilo (350 mg, 1.6 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (887 mg, 2.7 mmol) y Xantphos (118 mg, 0.20 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (62 mg, 0.068 mmol) en N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 100°C durante la noche. Los sólidos se eliminaron por filtración, y la solución se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 80 mg (15%) del compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.97 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.22 (1H, dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.22 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 5.2 Hz).

- 15 Ejemplo 52: ácido 3-[(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



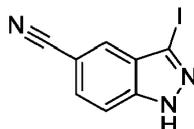
- 20 El compuesto del título se preparó en la Preparación 52C con un rendimiento del 47% de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.56 (3H, s), 7.12 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz), 7.71 (1H, s), 7.77 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.12 (1H, s), 8.34 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 9.10 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 269; encontrado, 269.

Preparación 53A: 1H-indazol-5-carbonitrilo



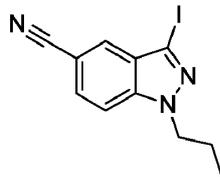
- 25 A una suspensión de 5-bromo-indazol (2.0 g, 10.2 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (1.4 g, 12.2 mmol) y Xantphos (0.9 g, 1.5 mmol), en DMF (10 mL) y agua (0.1 mL) se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (417 mg, 0.51 mmol) en N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 150°C durante 1.5 h en el microondas. La solución se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-20% de MeOH/DCM) para dar 350 mg (24%) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (2H, s), 8.20 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 10.56 (1H, br s).

Preparación 53B: 3-yodo-1H-indazol-5-carbonitrilo



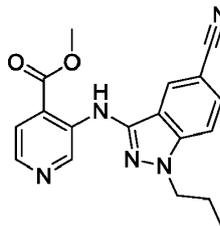
- 30 A una solución de la Preparación 53A (350 mg, 2.4 mmol) e I<sub>2</sub> (1.2 g, 4.7 mmol) en DMF (20 mL) se añadió KOH (493 mg, 8.8 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (40 mLx3), se lavó con salmuera (40 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 500 mg (77%) del compuesto del título como sólido amarillo <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.61 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.95 (1H, s), 10.87 (1H, s ancho).

Preparación 53C: 3-yodo-1-propil-1H-indazol-5-carbonitrilo



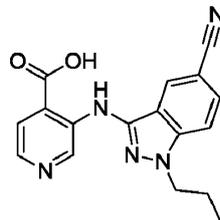
5 El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 53B y 1-bromo-propano con un rendimiento del 72% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.94 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.95-2.00 (2H, m), 4.38 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.46 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J= 0.9, 8.8 Hz), 7.89 (1H, s).

Preparación 53D: 3-[(5-ciano-1H-indol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 58% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 53C de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0.85 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.83-1.90 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.35 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.74-7.77 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.28 (1H, s), 9.59 (1H, s), 9.97 (1H, s) [M+H] calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 336; encontrado, 336.

Ejemplo 53: ácido 3-[(5-ciano-1H-indol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico



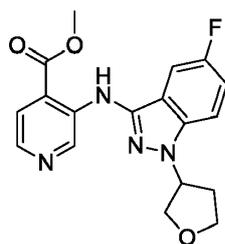
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78% a partir de la Preparación 53D de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0.85 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84-1.91 (2H, m), 4.38 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.76-7.78 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 6.8 Hz), 9.66 (1H, s), 10.66 (1H, s). [M+H] calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 322; encontrado, 322.

20 Preparación 54A: 5-fluoro-3-yodo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol



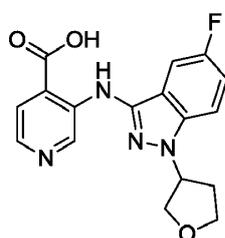
25 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 3-hidroxitetrahidrofurano con un rendimiento del 56% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.47-2.52 (2H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 5.24-5.30 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.21 (1H, td, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 4.0, 9.2 Hz).

Preparación 54B: 3-[[5-fluoro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



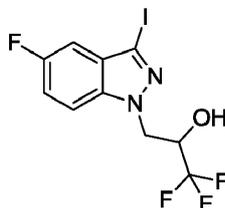
5 El compuesto del título se preparó con 35% de rendimiento a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 54A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.30-2.45 (2H, m), 3.88-3.95 (5H, m), 4.08-4.13 (2H, m), 5.49-5.50 (1H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.21 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.45 (1H, s), 9.84 (1H, s). [M + H] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 357; encontrado, 357.

Ejemplo 54: ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico



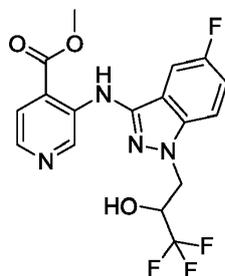
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 73% a partir de la Preparación 54B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.29-2.45 (2H, m), 3.91-3.92 (2H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 5.48-5.49 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 9.52 (1H, s), 10.37 (1H, s ancho), 14.05 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 343; encontrado, 343.

Preparación 55A: 3-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



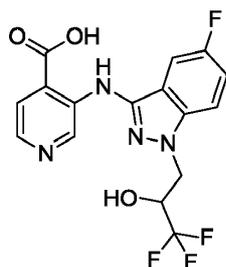
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanol de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.47 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 4.51-4.57 (2H, m), 4.64-4.68 (1H, m), 7.14 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.27 (1H, td,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 3.6, 9.2$  Hz).

Preparación 55B: 3-[[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



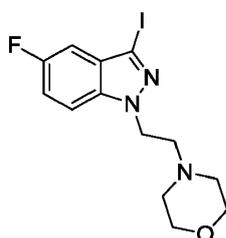
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 36% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 55A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.09 (3H, s), 4.52-4.61 (3H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 7.62 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 8.17-8.22 (2H, m), 9.82 (1H, s). [M+H] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ , 399; encontrado, 399.

Ejemplo 55: ácido 3-[[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-indazol-3-il] amino]piridin-4-carboxílico



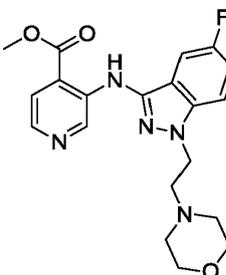
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de la Preparación 55B según el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.49-4.57 (3H, m), 6.61-6.64 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.55 (1H, s), 10.38 (1H, s ancho), 14.17 (1H, ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ , 385; encontrado, 385.

Preparación 56A: 5-fluoro-3-yodo-1-[2-(morfolin-1-il) etil]-1H-indazol



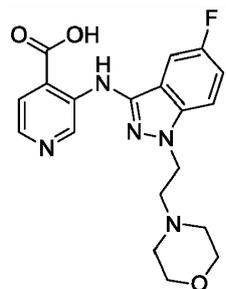
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 4-(2-cloroetil)morfolina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 50A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.46-2.52 (4H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.57-3.67 (4H, m), 4.49 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz), 7.21 (1H, td,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.9$  Hz).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FIN}_3\text{O}$ , 376; encontrado, 376.

Preparación 56B: 3-((5-fluoro-1-[2-(morfolin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxilato de metilo



15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 56A con un rendimiento del 72% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48-2.54 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.63-3.69 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.41 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.18 (1H, td,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.66 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 400; encontrado, 400.

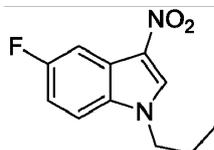
Ejemplo 56: ácido 3-((5-fluoro-1-[2-(morfolin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó en la Preparación 56B con un rendimiento del 68% de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.79 (4H, br s), 3.05 (2H, br s), 3.63 (4H, br s), 4.57 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz), 7.63-7.68 (2H, m),

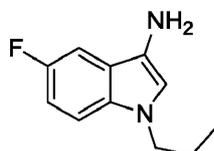
8.05 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.52 (1H, s), 11.16 (1H, s ancho), 12.98 (1H, ancho). [M+H] calculado para  $C_{19}H_{20}FN_5O_3$ , 386; encontrado, 386.

Preparación 57A: 5-fluoro-3-nitro-1-propil-1H-indol



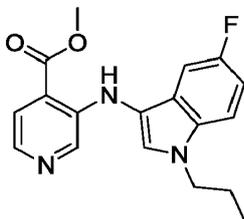
- 5 Se añadió carbonato de potasio (1.5 g, 11.1 mmol) a una solución de 5-fluoro-3-nitro-indol (1.0 g, 5.6 mmol) y 1-bromo-propano (820 mg, 6.7 mmol) en ACN (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C y se agitó durante la noche. La solución se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 520 mg (42%) del compuesto del título como un sólido marrón.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.86 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.81-1.87 (2H, m), 4.30 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.28 (1H, td,  $J = 2.4, 9.2$  Hz), 7.77-7.86 (2H, m), 8.84 (1H, s).

Preparación 57B: 5-fluoro-1-propil-1H-indol-3-amina



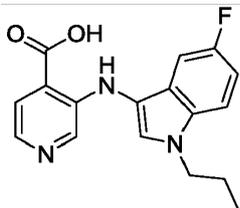
- 15 Se añadió Pd/C al 10% (20 mg) a una solución de la Preparación 57A (200 mg, 1.2 mmol) y trietilamina (142 mg, 1.4 mmol) en MeOH (10 mL). La reacción se agitó en un globo de  $H_2$  a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el compuesto crudo del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Preparación 57C: 3-[(5-fluoro-1-propil-1H-indol-3-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



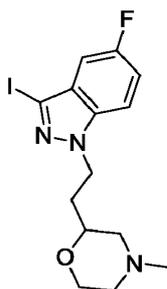
- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 3-bromoisonicotinato de metilo y la Preparación 57B de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  0.98 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.90-1.96 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.23 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.03-7.06 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 8.20 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz). [M+H] calculado para  $C_{18}H_{18}FN_3O_2$ , 328; encontrado, 328.

Ejemplo 57: ácido 3-[(5-fluoro-1-propil-1H-indol-3-il)amino] piridin-4-carboxílico



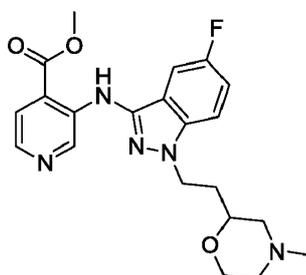
- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 79% a partir de la Preparación 57C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.78-1.83 (2H, m), 4.18 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 7.91 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.89 (1H, s), 13.68 (1H, s ancho). [M+H] calculado para  $C_{17}H_{16}FN_3O_2$ , 314; encontrado, 314.

Preparación 58A: 3-yodo-5-fluoro-1-[2-(4-metilmorfolin-2-il)etil]-1H-indazol



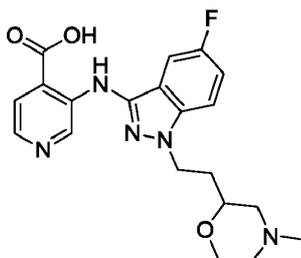
El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 2-(4-metilmorfolin-2-il)etanol con un rendimiento del 80% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.

- 5 Preparación 58B: sal de TFA del 3-((5-fluoro-1-[2-(4-metilmorfolin-2-il)etil]-1H-indazol-3-il) amino)piridin-4-carboxilato de etilo



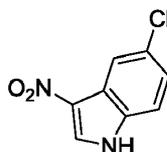
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 58A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A. La sal de TFA se aisló como un sólido naranja después de la purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.04-2.07 (1H, m), 2.23-2.25 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-2.95 (1H, m), 3.11-3.13 (1H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.51-3.61 (2H, m), 4.11 (3H, s), 4.14-4.19 (1H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 4.61-4.66 (1H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 9.79 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ , 414; encontrado, 414.

Ejemplo 58: Sal de TFA del ácido 3-((5-fluoro-1-[2-(4-metilmorfolin-2-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90% a partir de la Preparación 58B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. La sal de TFA se aisló como un sólido naranja después de la purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.04-2.07 (1H, m), 2.23-2.25 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.87-2.97 (1H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.41-3.48 (2H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 4.18-22 (1H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.28 (1H, td,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 8.18-8.22 (2H, m), 9.83 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$ , 400; encontrado, 400.

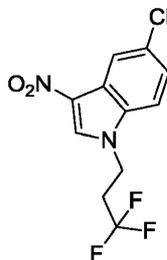
Preparación 59A: 5-cloro-3-nitro-indol



- 25 A una solución de 5-cloroindol (2.2 g, 14.8 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (2.8 g, 16.3 mmol) en ACN (30 mL) se añadió  $\text{PhCOCl}$  (1.9 mL, 16.3 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se filtró y el filtrado se lavó con solución sat.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se

concentraron y el residuo se lavó con hexanos/EtOAc (10 ml, 1/1) para dar 1.5 g (50%) del compuesto del título como un sólido marrón.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.38 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.73 (1H, s), 12.85 (1H, s ancho).

Preparación 59B: 5-cloro-3-nitro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol

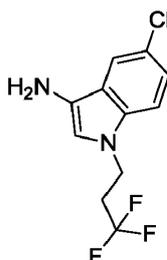


5

Se añadió carbonato de potasio (1.5 g, 11.1 mmol) a una solución de 5-cloro-3-nitro-indol (1.1 g, 5.6 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (1.2 g, 6.7 mmol) en ACN (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 1.6 g (100%) del compuesto del título como un sólido marrón.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.69-2.76 (2H, m), 4.47 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 8.11 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

10

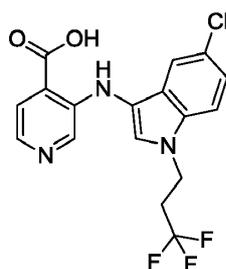
Preparación 59C: 5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-3-amina



Se añadió Pd/C al 10% (20 mg) a una solución de la Preparación 59B (350 mg, 1.2 mmol) y trietilamina (142 mg, 1.4 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se cargó con  $\text{H}_2$  y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el compuesto crudo del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15

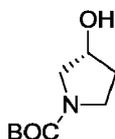
Ejemplo 59: ácido 3-[[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-isonicotinato de metilo y la Preparación 59C de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 6. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título con un rendimiento del 9% como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.86-2.93 (2H, m), 4.50 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.64-7.69 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.07 (1H, s), 8.96 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ , 384; encontrado, 384.

20

Preparación 60A: BOC-(R)-3-pirrolidinol



25

Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (1.6 g, 7.3 mmol) a una solución de hidrocloreuro de (R)-3-pirrolidinol (1.0 g, 8.1 mmol) en MeOH (20 mL) y trietilamina (3.4 mL, 24.3 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante la noche

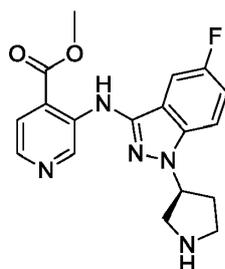
mientras se calentaba a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (40 mLx3), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 950 mg (70%) del compuesto del título como blanco sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.37 (9H, s), 1.60-1.90 (2H, m), 3.00-3.30 (4H, m), 4.19 (1H, m), 4.87 (1H, d, *J* = 2.8 Hz).

5 Preparación 60B: (3S)-3-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



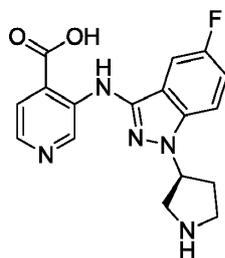
10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y BOC-(R)-3-pirrolidino con un rendimiento del 32% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (9H, s), 2.38-2.40 (1H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.74-3.78 (2H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 5.12-5.15 (1H, m), 7.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m).

Preparación 60C: sal de TFA del 3-((5-fluoro-1-((3S)-pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxilato de etilo



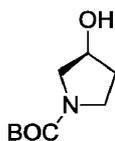
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 60B de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de desprotección con BOC en HCl 3N al 10%/MeOH a 50°C durante 3 h. La sal de TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2.49-2.55 (1H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 3.86-3.87 (2H, m), 4.11 (3H, s), 5.67-5.68 (1H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.70 (1H, dd, *J* = 4.0/9.2 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 9.82 (1H, s) ppm. [M+H] Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 356; encontrado, 356. ee%: >99%.

Ejemplo 60: Sal de TFA del ácido 3-((5-fluoro-1-((3S)-pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico



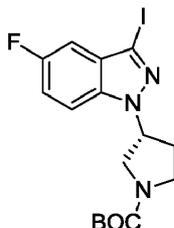
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 86% a partir de la Preparación 60C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. La sal de TFA se aisló como un sólido amarillo después de la purificación por HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.32-2.40 (1H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 3.73-3.75 (1H, m), 5.60-5.63 (1H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.19 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.11-9.22 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.47 (1H, s ancho). [M+H] Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 342; encontrado, 342.

Preparación 61A: BOC-(S)-3-pirrolidino



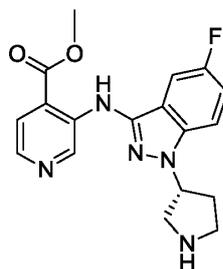
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de (S)-pirrolidinol de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 88A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.37 (9H, s), 1.60-1.90 (2H, m), 3.00-3.30 (4H, m), 4.19 (1H, m), 4.87 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz).

5 Preparación 61B: (3R)-3-(5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



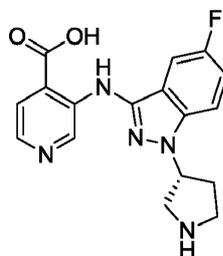
10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y BOC-(S)-3-pirrolidinol con un rendimiento del 32% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (9H, s), 2.38-2.40 (1H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.72-3.74 (2H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 5.12-5.15 (1H, m), 7.13 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m).

Preparación 61C: sal de TFA del 3-((5-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxilato de etilo



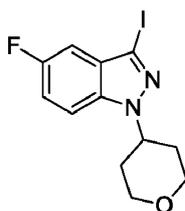
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 12% a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 61B de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A, seguido de desprotección con BOC en HCl 3N al 10%/MeOH a 50°C durante 3 h. La sal de TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 2.39-2.40 (1H, m), 2.48-2.52 (1H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.72-3.74 (2H, m), 3.97 (3H, s), 5.52-5.55 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J$  = 5.2 Hz), 8.13 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 9.65 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ , 356; encontrado, 356. ee%: >99%.

20 Ejemplo 61: Sal de TFA del ácido 3-((5-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-indazol-3-il)amino)piridin-4-carboxílico



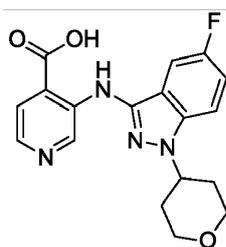
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84% a partir de la Preparación 61C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1. La sal de TFA se aisló como un sólido amarillo después de la purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.32-2.40 (1H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 3.73-3.75 (1H, m), 5.60-5.63 (1H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.19 (1H, d,  $J$  = 4.8 Hz), 9.11-9.22 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.47 (1H, s ancho). [M+H] Calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 342; encontrado, 342.

Preparación 62A: 5-fluoro-3-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol



El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y tetrahidro-4-piranol con un rendimiento del 56% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.

- 5 Ejemplo 62: ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il] amino] piridin-4-carboxílico



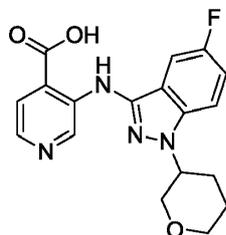
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 62A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título con un rendimiento del 14% como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1.87-1.93 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 4.02-4.07 (2H, m), 4.83-4.91 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.79-7.82 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.54 (1H, s), 10.35 (1H, br s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 357; encontrado, 357.

Preparación 63A: 5-fluoro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y tetrahidro-3-piranol con un rendimiento del 23% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.86-1.93 (2H, m), 2.20-2.23 (1H, m), 2.34-2.41 (1H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.80 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 4.00-4.07 (2H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 7.12 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.0$  Hz), 7.21 (1H, td,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 4.0, 8.8$  Hz).

Ejemplo 63: ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico



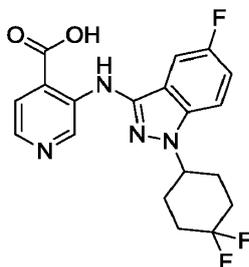
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 63A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título con un rendimiento del 16% como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1.80-1.87 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.68 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz), 3.90-4.00 (2H, m), 4.71-4.73 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 9.48 (1H, s), 10.34 (1H, s ancho). [M+H] Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 357; encontrado, 357.

Preparación 64A: 1-(4,4,-difluorociclohexil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



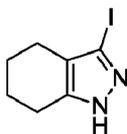
5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y 4,4-difluorociclohexanol con un rendimiento del 17% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.94-2.17 (4H, m), 2.34-2.52 (4H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 7.02 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.11 (1H, td,  $J = 2.4, 9.2$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz).

Ejemplo 64: ácido 3-[[1-(4,4-difluorociclohexil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico



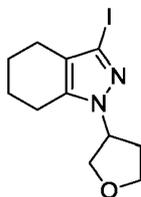
10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 64A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título con 10% de rendimiento como un sólido naranja.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.06-2.33 (8H, m), 4.84-4.89 (1H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.79-7.83 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 9.28 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ , 391; encontrado, 391.

Preparación 65A: 3-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



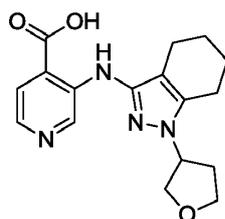
15 A una suspensión de 4,5,6,7-tetrahidroindazol (700 mg, 5.7 mmol) y KOH (1.2 g, 21.5 mmol) en DMF (20 mL) se añadió  $\text{I}_2$  (2.9 g, 11.5 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ , y la reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), se lavó con salmuera (50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para dar 1.2 g (83%) del compuesto del título como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.73-1.84 (4H, m), 2.40 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz), 2.54 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz).

20 Preparación 65B: 3-yodo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



25 El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 65A y 3-hidroxitetrahidrofurano con un 40% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.72-1.85 (4H, m), 2.29-2.39 (3H, m), 2.41-2.58 (2H, m), 2.64 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.92-3.98 (2H, m), 4.07-4.20 (2H, m), 4.72-4.76 (1H, m).

Ejemplo 65: ácido 3-[[1-(tetrahidrofuran-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il] amino]piridin-4-carboxílico



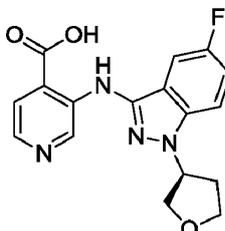
5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 65B de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título con un 10% de rendimiento como un sólido naranja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.68-1.77 (4H, m), 2.23-2.33 (4H, m), 2.50 (1H, m), 2.61-2.64 (1H, m), 3.79-3.89 (2H, m), 4.00-4.06 (2H, m), 4.88-4.91 (1H, m), 7.82 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.10 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 9.50 (1H, s), 9.87 (1H, s ancho). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 329; encontrado, 329.

Preparación 66A: 5-fluoro-3-yodo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-indazol



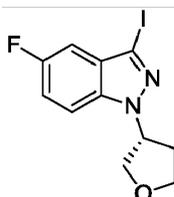
10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y (R)-3-hidroxitetrahydrofurano con un rendimiento del 56% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.47-2.52 (2H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 5.24-5.30 (1H, m), 7.12 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.21 (1H, td, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz).

Ejemplo 66: ácido 3-((5-fluoro-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-indazol-3-yl) amino) piridin-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 66A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título con un rendimiento del 19% como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.29-2.45 (2H, m), 3.91-3.92 (2H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 5.48-5.49 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 8.17 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 9.52 (1H, s), 10.37 (1H, s ancho), 14.05 (1H, s ancho). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 343; encontrado, 343.

Preparación 67A: 5-fluoro-3-yodo-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-indazol



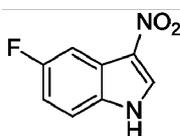
25 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-yodo-indazol y (S)-3-hidroxitetrahydrofurano con un rendimiento del 56% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.47-2.5 (2H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 5.24-5.30 (1H, m), 7.12 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.21 (1H, td, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz).

Ejemplo 67: ácido 3-((5-fluoro-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-indazol-3-yl) amino) piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 67A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título con un rendimiento del 19% como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.29-2.45 (2H, m), 3.91-3.92 (2H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 5.48-5.49 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 8.17 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 9.52 (1H, s), 10.37 (1H, s ancho), 14.05 (1H, s ancho). [M+H] Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 343; encontrado, 343.

Preparación 68A: 5-fluoro-3-nitro-indol



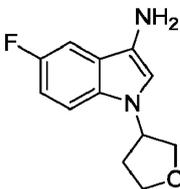
10 A una solución de 5-fluoroindol (2.0 g, 14.8 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (2.8 g, 16.3 mmol) en ACN (30 mL) se añadió PhCOCl (1.9 mL, 16.3 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó para 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El sólido resultante se lavó con hexanos/EtOAc (10 mL, 1/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 45%) como un sólido marrón.

Preparación 68B: 5-fluoro-3-nitro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol



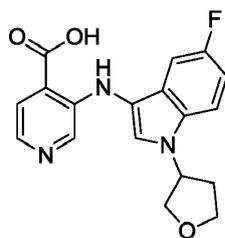
15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-3-nitro-indol y 3-hidroxitetrahidrofurano con un rendimiento del 18% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21-2.27 (1H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.20-4.25(2H, m), 5.07-5.10 (1H, m), 7.13 (1H, td, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz), 8.28 (1H, s).

20 Preparación 68C: 5-fluoro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-amina



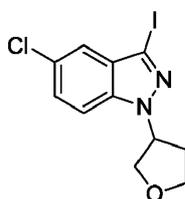
El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 68B de acuerdo con el procedimiento general de reducción de grupos nitro para la Preparación 59C. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación.

25 Ejemplo 68: ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il]amino} piridin-4-carboxílico



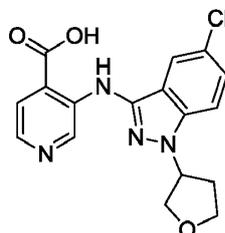
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-isonicotinato de metilo y la Preparación 68C de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 6. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título con un rendimiento del 17% como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.12-2.18 (1H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 3.91-4.01 (2H, m), 4.04- 4.12 (1H, m), 5.29-5.31 (1H, m), 6.97-7.11 (2H, m), 7.62-7.69 (3H, M), 7.90-7.93 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.91 (1H, s), 13.71 (1H, s ancho). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$ , 342; encontrado, 342.

Preparación 69A: 5-cloro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-indazol-3-amina



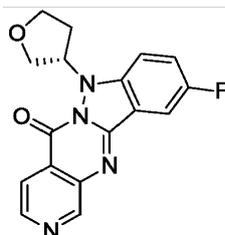
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-3-yodo-indazol y 3-hidroxitetrahydrofurano con un rendimiento del 55% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 31A. El isómero menor no fue aislado ni caracterizado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.46-2.52 (2H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.14-4.17 (2H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 5.24-5.28 (1H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.47 (1H, s).

Ejemplo 69: ácido 3-[[5-cloro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico



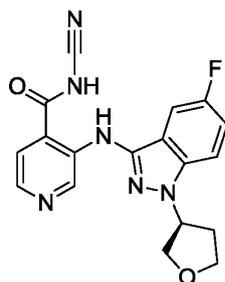
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 69A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título con un rendimiento del 18% como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.30-2.45 (2H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 4.08-4.14 (2H, m), 5.46-5.26 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.76-7.82 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.58 (1H, s), 10.47 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_3$ , 359; encontrado, 359.

Preparación 70A



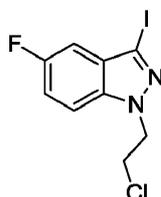
- 25 A una suspensión del Ejemplo 66 (100 mg, 0.29 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de oxalilo (74 mg, 0.58 mmol) a 0°C. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto crudo del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 70: N-ciano-3-((5-fluoro-1-((3S)-tetrahydrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il) amino)piridin-4-carboxamida



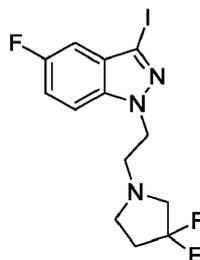
- 5 A una suspensión de la Preparación 70A (0.29 mmol) en THF (5 mL) se añadió cianamida (122 mg, 2.9 mmol) y t-BuONa (278 mg, 2.9 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 40 mg (38%) del compuesto del título como un sólido naranja.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.28-2.50 (2H, m), 3.94-3.95 (2H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 5.49-5.52 (1H, m), 7.30 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.79-7.81 (1H, m), 8.32 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 9.67 (1H, s), 12.80 (1H, s ancho). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_6\text{O}_2$ , 367; encontrado, 367.

Preparación 71A: 1-(2-cloroetil)-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



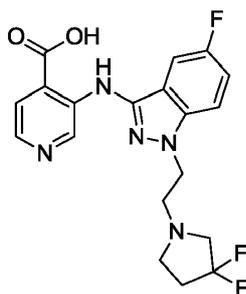
- 10 A una solución de 5-fluoro-3-yodo-indazol (3.0 g, 11.5 mmol) y 1,2-dicloroetano (5.7 g, 57.3 mmol) en ACN (50 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.2 g, 22.9 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc/DCM 30:1:5) dio 2.5 g (67%) del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.97 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.69 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J = 1.8, 7.8$  Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.42 (1H, dd,  $J = 3.9, 9.3$  Hz).
- 15

Preparación 71B: 1-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1il)etil]-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



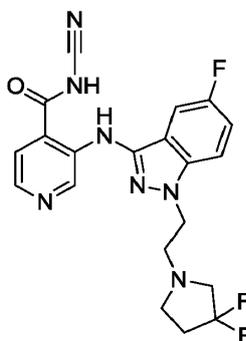
- 20 A una solución de la Preparación 71A (904 mg, 2.8 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (1.0 g, 7.0 mmol) en ACN (30 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.1 g, 15.4 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5%-10%/DCM) dio 250 mg (23%) del compuesto del título como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.16-2.27 (2H, m), 2.75 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J = 13.2$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.47 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.22 (1H, td,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz).

- 25 Ejemplo 71: Sal de TFA del ácido 3-({1-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1il)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il}amino)piridin-4-carboxílico



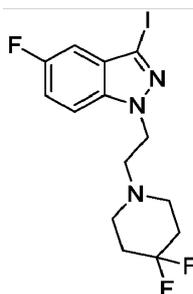
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y Preparación 71 B de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título con 55% de rendimiento (sal de TFA) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.38-2.48 (2H, m), 3.27-3.31 (2H, m), 3.39-3.60 (4H, m), 4.63 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.19 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.57 (1H, s), 10.42 (1H, s ancho). [M+H] Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 406; encontrado, 406.

Ejemplo 72: sal de TFA de N-ciano-3-((1-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-yl)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-yl) amino)piridin-4-carboxamida



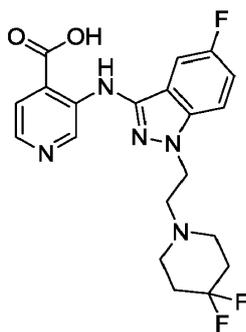
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27% del Ejemplo 71 de acuerdo con los procedimientos generales para la Preparación 70A y el Ejemplo 70. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.41-2.50 (2H, m), 3.35-3.37 (2H, m), 3.53-3.68 (4H, m), 4.65 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.46 (1H, td, *J* = 2.4, 9.2 Hz), 7.80 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.8 Hz), 8.29 (2H, dd, *J* = 5.6, 8.0 Hz), 9.62 (1H, s), 12.70 (1H, s ancho). [M+H] Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 430; encontrado, 430.

- 15 Preparación 73A: 1-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)etil]-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol



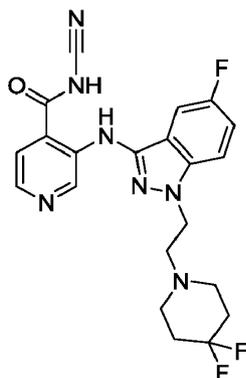
- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de la Preparación 71A y 4,4-difluoropiperidina de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 71B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.86-1.95 (4H, m), 2.58 (4H, t, *J* = 5.2 Hz), 2.90 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.47 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.21 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz).

Ejemplo 73: Sal de TFA del ácido 3-((1-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-yl) amino)piridin-4-carboxílico



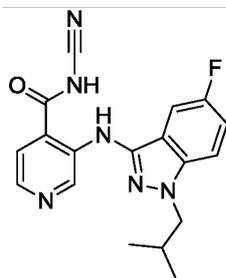
5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 73A de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 9. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título con un rendimiento del 49% (sal de TFA) como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  2.27-2.30 (4H, m), 3.40-3.44 (4H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 4.76 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.43 (1H, td,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.76-7.79 (2H, m), 8.20 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.59 (1H, s), 10.53 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ , 420; encontrado, 420.

Ejemplo 74: sal de TFA de N-ciano-3-((1-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il) amino)piridin-4-carboxamida



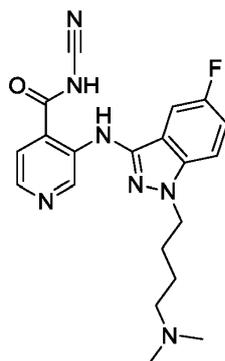
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24% del Ejemplo 73 de acuerdo con los procedimientos generales para la Preparación 70A y el Ejemplo 70.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  2.2-2.33 (4H, m), 3.17-3.71 (6H, m), 4.77 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.49 (1H, td,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.60 (1H, s), 10.63 (1H, s ancho).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ , 444; encontrado, 444.

15 Ejemplo 75: N-ciano-3-([5-fluoro-1-(2-metilpropil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxamida



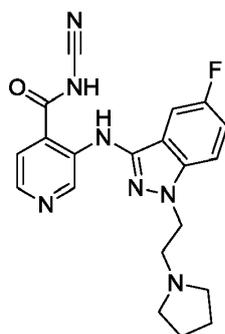
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13% del Ejemplo 25 de acuerdo con los procedimientos generales para la Preparación 70A y el Ejemplo 70.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  0.89 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 2.25-2.32 (1H, m), 4.17 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 2.3, 8.5$  Hz), 7.36 (1H, td,  $J = 2.4, 9.1$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 4.1, 9.2$  Hz), 8.20-8.24 (2H, m), 9.61 (1H, s), 12.55 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$ , 353; encontrado, 353.

Ejemplo 76: sal de ácido fórmico de N-ciano-3-((1-[4-(dimetilamino)butil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxamida



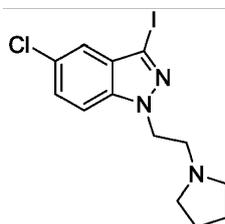
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13% del Ejemplo 43 de acuerdo con los procedimientos generales para la Preparación 70A y el Ejemplo 70. El producto se aisló como la sal de ácido fórmico después de la purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1.59-1.65 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.65 (6H, s), 3.00 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 4.37 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.46 (1H, td,  $J = 2.1, 9.1$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.1$  Hz), 7.86 (1H, s ancho), 8.04 (1H, ancho), 8.17 (1H, ancho), 9.58 (1H, ancho), 12.21 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$ , 396; encontrado, 396.

Ejemplo 77: sal de ácido fórmico de N-ciano-3-((5-fluoro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxamida



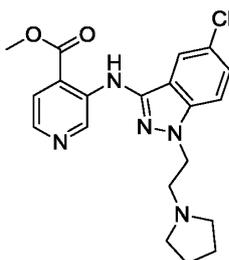
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 66% del Ejemplo 50 de acuerdo con los procedimientos generales para la Preparación 70A y el Ejemplo 70. El producto se aisló como la sal de ácido fórmico después de la purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1.77-1.90 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 3.09-3.19 (2H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 3.69-3.73 (2H, m), 4.69 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J = 2.3, 8.4$  Hz), 7.44 (1H, td,  $J = 2.3, 9.1$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 4.1, 9.2$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.69 (1H, s ancho), 9.39 (1H, s), 9.59 (1H, s), 12.38 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}$ , 394; encontrado, 394.

Preparación 78A: 5-cloro-3-yodo-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol



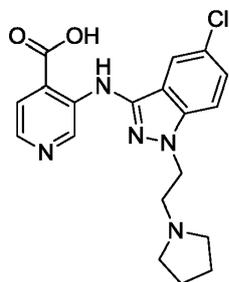
20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-3-yodo-indazol y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina con un rendimiento del 60% de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 50A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.75-1.80 (4H, m), 2.54-2.59 (4H, m), 2.99 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.52 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.45 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClIN}_3$ , 376; encontrado, 376.

Preparación 78B: 3-((5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxilato de metilo



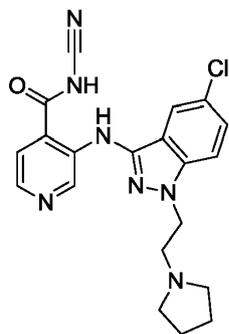
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y la Preparación 78A con un rendimiento del 71% de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.75-1.81 (4H, m), 2.56-2.61 (4H, m), 3.03 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.00 (3H, s), 4.43 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.29-7.37 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 9.76 (1H, s), 10.14 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$ , 400; encontrado, 400.

Ejemplo 78: ácido 3-((5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó en la Preparación 78B con un rendimiento del 47% de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.90-2.01 (4H, m), 3.37-3.49 (4H, m), 3.60-3.71 (2H, m), 4.63-4.469 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.12 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.57 (1H, s), 12.31 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$ , 386; encontrado, 386.

- 15 Ejemplo 79: sal de ácido fórmico de N-ciano-3-((5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il)amino) piridin-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47% del Ejemplo 78 de acuerdo con los procedimientos generales para la Preparación 70A y el Ejemplo 70. El producto se aisló como la sal de ácido fórmico después de la purificación por HPLC preparativa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.78-1.90 (2H, m), 1.92-2.07 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.69- 3.73 (2H, m), 4.69 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.9$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 8.68 (1H, br s), 9.39 (1H, s), 9.62 (1H, s), 12.51 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$ , 410; encontrado, 410.

## II. Evaluación biológica

Ejemplo 1: Ensayo de inhibición de la enzima *in vitro*

- 25 Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de Jarid1A, Jarid1B y JMJD2C desmetilasa. El Jarid1A expresado en baculovirus (No. de acceso GenBank NM\_001042603, AA1-1090) se adquirió de BPS Bioscience (No. de catálogo 50110). El Jarid1B expresado en baculovirus (No. de acceso de GenBank NM\_006618, AA 2-751) se adquirió de BPS Bioscience (No. de catálogo 50121) o se fabricó a medida mediante MolecularThroughput. El JMJD2C expresado en baculovirus (No. de acceso de GenBank BC143571, AA 2-

372) se adquirió de BPS Bioscience (No. de catálogo 50105).

#### Ensayo Jarid1A

El ensayo enzimático de la actividad de Jarid1A se basa en la detección de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia de Tiempo Resuelto (TR-FRET). La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad de Jarid1A se determinó en formato de placa de 384 pozos en las siguientes condiciones de reacción: Jarid1A 1 nM, péptido marcado con H3K4me3-biotina 300 nM (Anaspec cat # 64357), ácido alfa-cetoglutarico 2  $\mu$ M en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, 0.005% de Brij35, TCEP 0.5mM, 0.2 mg/ml de BSA, L-ascorbato de sodio 50  $\mu$ M y sulfato de hierro y amonio (II) 2  $\mu$ M. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink Streptavidin-Allophycocyanin (Prozyme) y anticuerpo de europio anti-histona H3 lisina 4 mono o dimetilada (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción del ensayo se inició con lo siguiente: se añadieron 2  $\mu$ l de la mezcla de péptido marcado con H3K4me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6  $\mu$ M con 2  $\mu$ l de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pozo de la placa, seguido de la adición de 2  $\mu$ l de Jarid1A 3 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6  $\mu$ l de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contenía Phycolink Streptavidin-Allophycocyanin 50 mM y anticuerpo de europio anti-H3K4me1-2 2 nM. Las placas fueron leídas por EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición ( $IC_{50}$ ).

#### Ensayo Jarid1B

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de Jarid1B se determinó en formato de placa de 384 pozos en las siguientes condiciones de reacción: Jarid1B 0.8 nM, péptido marcado con H3K4me3-biotina 300 nM (Anaspec cat # 64357), ácido alfa-cetoglutarico 2  $\mu$ M en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, 0.005% de Brij35, TCEP 0.5mM, 0.2 mg/ml de BSA, 50  $\mu$ M de L-ascorbato de sodio y sulfato de hierro y amonio (II) 2  $\mu$ M. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink Streptavidin-Allophycocyanin (Prozyme) y anticuerpo de europio anti-histona H3 lisina 4 mono o dimetilada (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción del ensayo se inició con lo siguiente: se añadieron 2  $\mu$ l de la mezcla de péptido marcado con 900 nM H3K4me3-biotina y ácido alfa-cetoglutarico 6  $\mu$ M con 2  $\mu$ l de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pozo de la placa, seguido de la adición de 2  $\mu$ l de Jarid1B 2.4 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6  $\mu$ l de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contiene Phycolink Streptavidin-Allophycocyanin 50 nM y anticuerpo de europio anti-H3K4me1-2 2 nM. Las placas fueron leídas por EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición ( $IC_{50}$ ).

#### Ensayo JMJD2C

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD2C se determinó en formato de placa de 384 pozos en las siguientes condiciones de reacción: JMJD2C 0.3 nM, péptido marcado con H3K9me3-biotina 300 nM (Anaspec cat # 64360), alfa 2- $\mu$ M ácido cetoglutarico en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, 0.005% de Brij35, TCEP 0.5mM, 0.2 mg/ml de BSA, L-ascorbato de sodio 50  $\mu$ M y sulfato de hierro y amonio (II) 2  $\mu$ M. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink Streptavidin-Allophycocyanin (Prozyme) y anticuerpo de europio anti-histona H3 lisina 4 mono o dimetilada (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de 5 mM EDTA en LANCE regulador de detección (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción del ensayo se inició con lo siguiente: se añadieron 2  $\mu$ l de la mezcla de péptido marcado con H3K9me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6  $\mu$ M con 2  $\mu$ l de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pozo del placa, seguido de la adición de 2  $\mu$ l de JMJD2C 0.9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6  $\mu$ l de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contiene Phycolink Streptavidin-Allophycocyanin 100 nM y anticuerpo de europio-anti-H3K9me2 2 nM. Las placas fueron leídas por EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición ( $IC_{50}$ ).

Se cuantificó la capacidad de los compuestos descritos en este documento para inhibir la actividad de la desmetilasa y se determinó el valor  $IC_{50}$  respectivo. La Tabla 3 proporciona los valores de  $IC_{50}$  de diversos compuestos descritos en este documento.

Tabla 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC <sub>50</sub> (μM)	JARID1B IC <sub>50</sub> (μM)	JMJD2C IC <sub>50</sub> (μM)
1	Ácido 3-[(1-metil-1H-indazol-3-il)amino] piridin-4-carboxílico	A	A	A
2	Ácido 3-[(2-metil-2H-indazol-3-il)amino] piridin-4-carboxílico	C	C	B
3	Ácido 3-(1,2-benzoxazol-3-ilamino) piridin-4-carboxílico	A	A	A
4	Ácido 3-[(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
5	Ácido 3-[(1,6-dimetil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
6	Ácido 3-[(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
7	Ácido 3-[(5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
8	Ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
9	Ácido 3-[(1-propil-1H-indazol-3-il)amino] piridin-4-carboxílico	A	A	B
10	Ácido 3-[[1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
11	Ácido 3-[(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
12	Ácido 3-[(1,5-dimetil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
13	Ácido 3-[(4-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
14	Ácido 3-[(5-trifluorometil-1-metil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
15	Ácido 3-[(5-fluoro-1-propil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
16	Ácido 3-[[1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il] amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
17	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(metoxipropil)-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico	A	A	A
18	Ácido 3-[(5-fluoro-1-pentil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B

ES 2 658 597 T3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC <sub>50</sub> (μM)	JARID1B IC <sub>50</sub> (μM)	JMJD2C IC <sub>50</sub> (μM)
19	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(2-fenetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
20	Ácido 3-[(7-fluoro-1-propil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
21	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
22	Ácido 3-[(1-[2-(dimetilamino)pentil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
23	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
24	Ácido 3-[(1-bencil-5-fluoro-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
25	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(2-metilpropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
26	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(butan-2-il)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
27	Ácido 3-[(1-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
28	Ácido 3-[[1-(ciclobutilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
29	Ácido 3-[(1-ciclopentil-5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
30	Ácido 3-[[1-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
31	Ácido 3-[[1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
32	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
33	Ácido 3-[(5-cloro-1-propil-1H-indazol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
34	Ácido 3-[[5-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B

ES 2 658 597 T3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC <sub>50</sub> (µM)	JARID1B IC <sub>50</sub> (µM)	JMJD2C IC <sub>50</sub> (µM)
35	Ácido 3-([5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
36	Ácido 3-([1-etil-5-metil-1H-indazol-3-il] amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
37	Ácido 3-([1-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H-indazol-3-il] amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
38	Ácido 3-([5-metil-1-propil-1H-indazol-3-il] amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
39	Ácido 3-([5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
40	Ácido 3-([1-(2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil)-5-cloro-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
41	Ácido 3-([5-fluoro-1-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
42	Ácido 3-([5-fluoro-1-(3-hidroxiopropil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
43	Ácido 3-([1-[4-(dimetilamino)butil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
44	Ácido 3-([5-fluoro-1-(5-hidroxipentil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
45	Ácido 3-([5-metil-1-propil-1H-indazol-3-il] amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
46	Ácido 3-([5-fluoro-1-[5-(metilamino) pentil] -1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
47	Ácido 3-([5-fluoro-1-[2-(piperidin-3-il)etil]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
48	Ácido 3-([1-(2,3-dihidroxiopropil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
49	Ácido 3-([1-[4-(dimetilamino)but-2-in-1-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
50	Ácido 3-([5-fluoro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
51	Ácido 3-([5-fluoro-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A

ES 2 658 597 T3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC <sub>50</sub> (µM)	JARID1B IC <sub>50</sub> (µM)	JMJD2C IC <sub>50</sub> (µM)
52	Ácido 3-[(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
53	Ácido 3-[(5-ciano-1H-indol-3-il)amino] piridin-4-carboxílico	A	A	A
54	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
55	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-indazol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico	A	A	A
56	Ácido 3-([5-fluoro-1-[2-(morfolin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
57	Ácido 3-[(5-fluoro-1-propil-1H-indol-3-il) amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
58	Ácido 3-([5-fluoro-1-[2-(4-metilmorfolin-2-il)etil]-1H-indazol-3-il] amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
59	Ácido 3-[[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
60	Ácido 3-([5-fluoro-1- [(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-indazol-3-il]amino) piridin-4-carboxílico	A	A	A
61	Ácido 3-([5-fluoro-1- [(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-indazol-3-il]amino) piridin-4-carboxílico	A	A	A
62	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
63	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
64	Ácido 3-[[1-(4,4-difluorociclohexil)-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	C	C	C
65	Ácido 3-[[1-(tetrahydrofuran-3-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
66	Ácido 3-([5-fluoro-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
67	Ácido 3-([5-fluoro-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
68	Ácido 3-[[5-fluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-indol-3-il]amino] piridin-4-carboxílico	A	A	B

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC <sub>50</sub> (µM)	JARID1B IC <sub>50</sub> (µM)	JMJD2C IC <sub>50</sub> (µM)
69	Ácido 3-([5-cloro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il] amino)piridin-4-carboxili	A	A	B
70	N-ciano-3-([5-fluoro-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-indazol-3-il] amino) piridin-4-carboxamida	A	A	C
71	Ácido 3-([1-[2-(3,3-difluoropirrolidin-il)etil] -5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
72	N-ciano-3-([1-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1il)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il] amino) piridin-4-carboxamida	A	A	C
73	Ácido 3-([1-[2-(4,4-difluoropiperidin-1il) etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino) piridin-4-carboxílico	A	A	A
74	N-ciano-3-([1-[2-(4,4-difluoropiperidin-1il)etil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il] amino)piridin-4-carboxamida	A	A	C
75	N-ciano-3-([5-fluoro-1-(2-metilpropil)-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxamida	A	A	C
76	N-ciano-3-([1-[4-(dimetilamino)butil]-5-fluoro-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxamida	A	A	B
77	N-ciano-3-([5-fluoro-1-[2-(pirrolidin-1-il) etil]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxamida	A	A	A
78	Ácido 3-([5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il) etil]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	A
79	N-ciano-3-([5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il) etil]-1H-indazol-3-il]amino)piridin-4-carboxamida	A	A	B

Nota: Los datos IC<sub>50</sub> del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes rangos:

A: ≤ 0.10 µM

B: > 0.10 µM a ≤ 1.0 µM

C: > 1.0 µM a ≤ 10 µM

D: > 10 µM

#### Ejemplo 2: Ensayo basado en células *in vitro*

5 Se desarrolló un ensayo para medir el grado de inhibición celular de KDM5A y 5B. Este ensayo cuantitativo de inmunotransferencia mide la cantidad de histona H3 trimetilada en el aminoácido Lisina número 4, un sustrato específico y producto de la actividad enzimática directa de las histona desmetilasas KDM5A y KDM5B a partir de extractos de la línea celular de cáncer de mama ZR-75-1. Tras el análisis, se observó una correlación entre la inhibición entre estas enzimas en un ensayo bioquímico y el grado de inhibición de estas enzimas dentro de las líneas celulares de cáncer.

Principio de ensayo

Este ensayo es un inmunoensayo fluorométrico para la cuantificación de trimetil H3K4 extraído de células tratadas con el compuesto de prueba y se usa como una medida de la inhibición celular de KDM5A/B.

Método de ensayo

5 Se sembraron células de cáncer de mama ZR-75-1 (PTEN nulo, ER+) de 50.000 (ATCC) en cada pozo de una placa tratada con cultivo de tejidos de 96 pozos y luego se expusieron a una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con concentración final rangos de compuesto de prueba que varían de 2000 uM a 10 nM. Las células se dejaron en presencia del compuesto de ensayo durante 72 horas. Se prepararon extractos que contenían todo el material de histona celular usando lisis basada en detergente y métodos de sonicación. Estos lisados se normalizaron posteriormente para el contenido de proteína total usando un ensayo de ácido bicinónico colorimétrico (MicroBCA Pierce/Thermo Scientific). Los extractos celulares normalizados se sometieron después a procedimientos de inmunotransferencia típicos usando reactivos NuPage (Life Technologies). Las histonas separadas electroforéticamente se transfirieron y se inmovilizaron usando una membrana de difluoruro de polivinilideno (Immobilon-FL Millipore). La cantidad de lisina trimetilada 4 de la histona H3 se detectó usando un anticuerpo específico para el estado trimetilado (Cell Signaling Technologies) y se cuantificó en un generador de imágenes infrarrojas utilizando un paquete de software de densitometría (Odyssey CLx, Image Studio, Li-Cor). Este valor de densitometría de fondo se reportó como una relación de la cantidad de GAPDH para esa muestra y luego se calculó como un porcentaje de la muestra tratada con DMSO. El paquete de software XL-fit (IDBS) se usó a continuación para calcular un valor IC<sub>50</sub> relativo para la serie de dilución de un compuesto de prueba dado de acuerdo con la ecuación:

$$20 \quad fit = (D + ((Vmax * (x^n)) / ((x^n) + (Km^n))))$$

La Tabla 4 proporciona los valores de IC<sub>50</sub> celular de diversos compuestos descritos en este documento.

Tabla 4

Ejemplo de síntesis química	IC <sub>50</sub> Celular (µM)	Ejemplo de síntesis química	IC <sub>50</sub> Celular (µM)
1	C	32	B
4	B	33	B
5	C	34	C
6	C	35	B
7	C	37	B
8	C	42	C
9	B	43	C
10	C	45	C
11	D	46	D
12	B	47	D
14	C	48	D
15	C	49	D
16	C	50	C
17	D	51	C

Ejemplo de síntesis química	IC <sub>50</sub> Celular (µM)	Ejemplo de síntesis química	IC <sub>50</sub> Celular (µM)
18	C	52	B
19	D	53	C
20	C	54	C
21	C	58	C
22	C	59	C
23	C	60	C
24	D	61	C
25	C	66	C
26	C	67	C
27	D	68	C
28	B	69	C
29	B	71	C
30	C	73	B
31	C		

Nota: Los datos IC<sub>50</sub> del ensayo celular se designan dentro de los siguientes rangos:

A: ≤ 0.10 µM

B: > 0.10 µM a ≤ 1.0 µM

C: > 1.0 µM a ≤ 10 µM

D: > 10 µM

### Ejemplo 3: Estudio de xenoinjerto *in vivo*

5 Se implantan pellas de liberación prolongada que contienen 0.72 mg de 17-β estradiol por vía subcutánea en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene 10% de FBS a 5% de CO<sub>2</sub>, 37°C. Las células se centrifugan y se vuelven a suspender en 50% RPMI (sin suero) y 50% de Matrigel a 1X10<sup>7</sup> células/mL. Las células MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 µL/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación de la pella y el volumen del tumor (longitud x anchura<sup>2</sup>/2) se monitoriza cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~200 mm<sup>3</sup>, los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se controlan cada dos semanas a lo largo del estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumor para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

### III. Preparación de formas farmacéuticas de dosificación

#### Ejemplo 1: Tableta oral

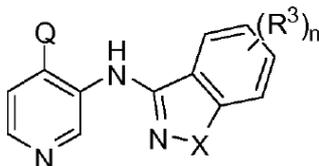
Se prepara una tableta mezclando 48% en peso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

## ES 2 658 597 T3

aceptable del mismo, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropilcelulosa con baja sustitución y 2% en peso de estearato de magnesio. Las tabletas se preparan por compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene en 250-500 mg.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (IIIb)

en el que,

5 Q es  $-\text{CO}_2\text{R}^1$ ;

X es O o  $\text{NR}^5$ ;

$\text{R}^1$  es hidrógeno o alquilo;

10 cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^4$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ , alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

15  $\text{R}^5$  es alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 0 o 1.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que X es O.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que X es  $\text{NR}^5$ .

20 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que  $\text{R}^1$  es hidrógeno.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que  $\text{R}^1$  es alquilo.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, en el que

25  $\text{R}^5$  es alquilo, y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, ciano, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, (alcoxi) alcoxi, aminoalcoxi, hidroxalcoxi,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^4$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^4$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ; y

cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo.

30 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^5$  es carbocicilalquilo, aralquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-5, en el que  $\text{R}^5$  es carbociclilo.

35 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-5, en el que  $\text{R}^5$  es heterociclilo.

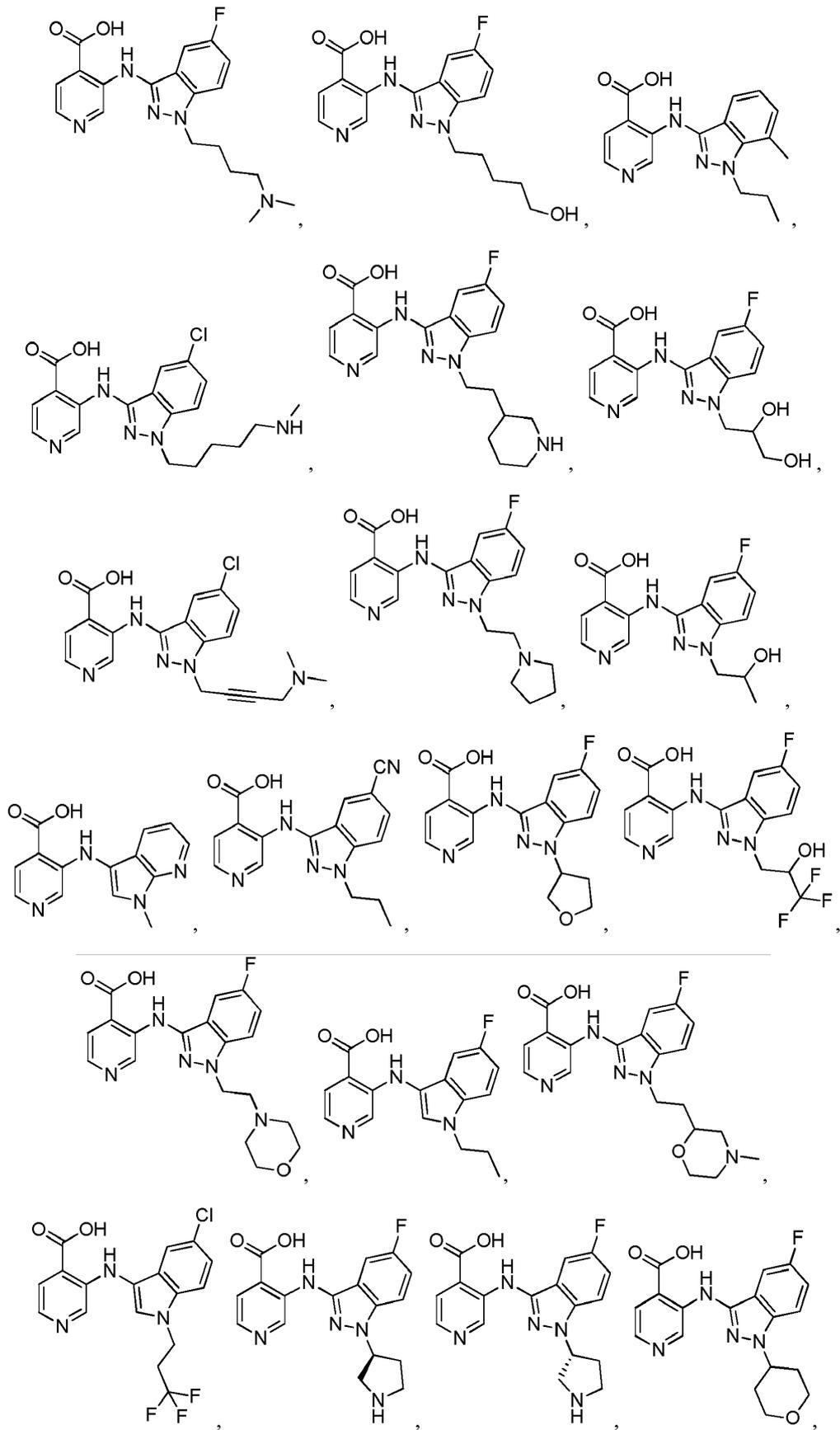
10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que n es 0

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que n es 1.

12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que  $\text{R}^3$  es halógeno, alquilo o alcoxi.

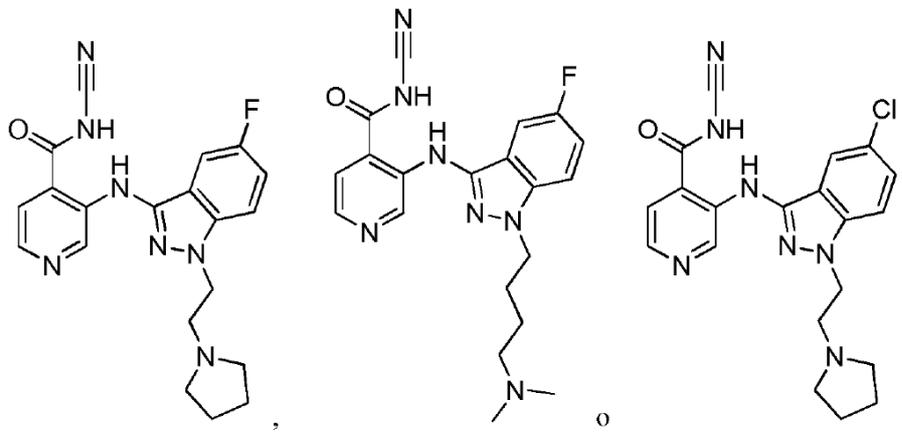
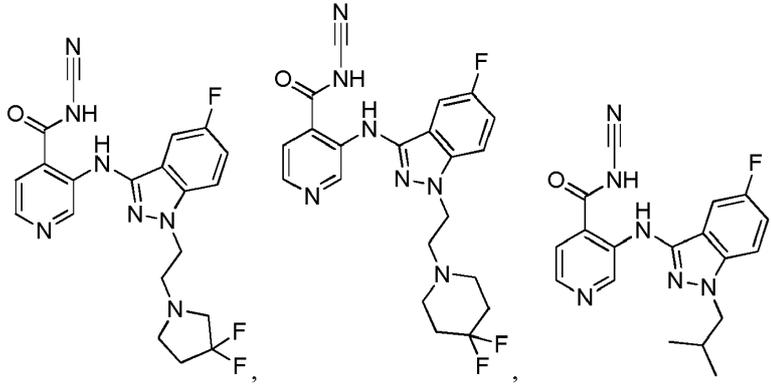








14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo elegido entre:



15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento del cáncer.