

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 489**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/5025	(2006.01)	
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 11/06	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 35/02	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	
A61P 37/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2021** **PCT/EP2021/084916**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2022** **WO22122876**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2021** **E 21836097 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 4259632**

54 Título: **Derivados de N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-ciclohexil-2h-indazol-5-carboxamida y n-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-ciclohexil-2h-indazol-5-carboxamida como inhibidores de cinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (irak4) para el tratamiento del asma**

30 Prioridad:

10.12.2020 US 202063199160 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2024

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

TERSTIEGE, INA;
SCHIESSER, STEFAN;
XUE, YAFENG;
CHANG, HUI-FANG y
BERGGREN, ANNA INGRID KRISTINA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 989 489 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

Derivados de N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-ciclohexil-2h-indazol-5-carboxamida y n-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-ciclohexil-2h-indazol-5-carboxamida como inhibidores de cinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (irak4) para el tratamiento del asma

La memoria descriptiva se refiere a compuestos químicos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que inhiben IRAK4 y, en consecuencia, tienen una utilidad potencial en medicina. La memoria descriptiva también se refiere al uso de estos inhibidores de IRAK4 en el tratamiento de enfermedades respiratorias tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), de cáncer, de enfermedades inflamatorias y de enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica y psoriasis. La memoria descriptiva también se refiere a procesos y compuestos intermedios implicados en la preparación de dichos inhibidores de IRAK4 y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

La cinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IL-1R) (IRAK4) es un regulador clave de la señalización inmunitaria. IRAK4 se expresa por múltiples tipos de células y media la transducción de señales de receptores tipo Toll (TLR) y receptores de la familia de interleucina-1 (IL-1), incluidos IL-1R, IL-18R y el receptor de IL-33 ST2. Los TLR reconocen y responden a ligandos derivados de microbios, tal como lipopolisacáridos (LPS) o ARN o ADN microbiano, mientras que los receptores de la familia IL-1 pueden ser activados por ligandos endógenos producidos por células activadas por TLR (IL-1 β e IL-18) o por daño tisular (IL-1 α e IL-33). Tras la activación de los TLR o receptores de IL-1 por sus ligandos, la respuesta primaria de diferenciación mieloide de la proteína adaptadora 88 (MyD88) se recluta al receptor y forma un complejo proteico multimérico, llamado "Myddosoma", conjuntamente con proteínas de la familia IRAK (IRAK1, IRAK2 e IRAK4). El Myddosoma sirve como una plataforma de señalización para inducir las vías de transducción de señales del factor nuclear κ B (NF- κ B) y la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), que culminan en la activación de los factores de transcripción NF- κ B, la proteína activadora 1 (AP1), la proteína de unión al elemento de respuesta c-AMP (CREB) y el factor regulador de interferón 5 (IRF5), impulsando la transcripción de citocinas y quimiocinas inflamatorias. Los ratones que carecen de IRAK4 son viables pero carecen de respuesta de citocinas inflamatorias a IL-1 β , IL-18 y LPS. Los humanos que presentan mutaciones de pérdida de función en IRAK4 muestran un fenotipo inmunocomprometido y sus células inmunitarias muestran una respuesta de citocinas anulada a agonistas de TLR y ligandos del receptor de IL-1.

IRAK4 se caracteriza por un dominio de muerte N-terminal que media la interacción con MyD88 y un dominio de cinasa ubicado en el centro. La formación de Myddosoma promueve la autofosforilación de IRAK4 que modula la estabilidad y la señalización corriente arriba del Myddosoma. La actividad cinasa de IRAK4 es necesaria para la inducción de citocinas por TLR e IL-1R, como lo demuestran los estudios en ratones knock-in que expresan un IRAK4 muerto por cinasa, así como en estudios que utilizan inhibidores de la cinasa IRAK4 de molécula pequeña.

Dado su papel crítico en la obtención de una respuesta inflamatoria, IRAK4 constituye una diana para los fármacos que ejercen un efecto antiinflamatorio.

El asma y la COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) son enfermedades pulmonares crónicas que constituyen una importante necesidad médica no satisfecha en todo el mundo. El asma y la COPD se caracterizan por la inflamación crónica de las vías respiratorias, que implica la liberación anormal de citocinas, la activación desregulada de las células inmunitarias y la remodelación de las vías respiratorias. En el asma, las agresiones a las vías respiratorias, tal como las agresiones alérgicas, virales y bacterianas, activan los receptores TLR a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y los receptores IL-1R y ST2 a través de la liberación de alarminas, incluidas IL-33 e IL-1 α , así como por IL-1 β liberado tras la activación del inflamasoma. Los TLR y receptores de la familia IL-1 están presentes en múltiples tipos de células en las vías respiratorias, incluidos macrófagos, células dendríticas, mastocitos, monocitos y células epiteliales, y responden a sus ligandos mediante la liberación de citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8, GM-CSF, IL-5) que conducen a la inflamación de las vías respiratorias, el reclutamiento de células inflamatorias tal como neutrófilos y eosinófilos, la hipersensibilidad de las vías respiratorias y la producción de moco. La inhibición de IRAK4 tiene el potencial de suprimir estas vías inflamatorias en las vías respiratorias. El análisis de la expresión génica de muestras de pulmón de pacientes con asma y COPD ha revelado una expresión regulada al alza de genes asociados con las vías inflamatorias IL-1R y TLR2/4 en subconjuntos de pacientes graves. Aunque los inhibidores de IRAK4 no se han explorado, hasta donde sabemos, en la clínica para el tratamiento de enfermedades respiratorias, los datos preclínicos de varios grupos de investigación indican que interferir con las vías reguladas por IRAK4 atenúa la inflamación de las vías respiratorias en modelos animales tanto de asma como de COPD. Por ejemplo, los ratones que carecen de MyD88, el componente central del myddosoma, están protegidos contra la inflamación de las vías respiratorias inducida por alérgenos o IL-33, al igual que los ratones tratados con miméticos de moléculas pequeñas que bloquean la interacción entre IRAK2 e IRAK4. También se ha descubierto que el bloqueo de IL-1 β con un anticuerpo monoclonal suprime la inflamación de las vías respiratorias inducida por alérgenos y bacterias en un modelo de asma de ratón resistente a los esteroides. Además, el tratamiento de ratones con el antagonista de IL-1R anakinra en el momento de la exposición al alérgeno mejora los síntomas similares al asma en un modelo de ratón de asma alérgica. La exposición crónica al humo del cigarrillo es un factor importante que contribuye al desarrollo de la COPD. En

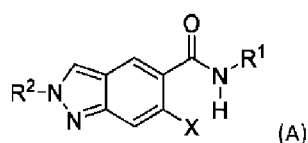
ratones expuestos al humo del cigarrillo, la señalización de IL-1 es fundamental para mediar la inflamación neutrofílica de las vías respiratorias, y el bloqueo de la señalización de IL-1 con anticuerpos contra IL-1 α , IL-1 β o IL-1R puede mejorar la inflamación neutrofílica en el pulmón y reducir las exacerbaciones inducidas por bacterias o virus en ratones expuestos al humo del cigarrillo. Tomada conjuntamente, la inhibición de IRAK4 tiene el potencial de proporcionar un amplio efecto antiinflamatorio en las enfermedades respiratorias inflamatorias al bloquear simultáneamente varias vías de señalización relevantes para la enfermedad.

Como regulador central del Myddosoma, IRAK4 también es una diana terapéutica prometedor en otras enfermedades inflamatorias impulsadas por mecanismos mediados por IL-1R, TLR o ST2. Como se describió anteriormente, IRAK4 desempeña un papel en trastornos autoinmunes tal como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (SLE) (ver, por ejemplo, WO2017207386 y WO2015150995). En el SLE, los inmunocomplejos compuestos por autoanticuerpos y autoantígenos pueden impulsar la señalización patológica dependiente de TLR. En la patogénesis del SLE, la inhibición de IRAK4 bloquea la liberación de interferones de tipo I y citocinas proinflamatorias mediadas por la activación de TLR7 y TLR9 en las células dendríticas plasmocitoides. Los ratones que expresan un mutante muerto por cinasa de IRAK4 o tratados con compuestos inhibidores de cinasa IRAK4, son resistentes a la artritis y el lupus inducidos experimentalmente (ver, por ejemplo, WO2017207386). El uso aprobado de anakinra (un antagonista del receptor de IL-1) para el tratamiento de la artritis reumatoide también respalda el papel de la señalización patógena de IL-1R en esta enfermedad. En el síndrome de Sjögren, los TLR están regulados positivamente en las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) y las glándulas salivales, y la activación de TLR puede estimular la liberación de interferón y otras citocinas inflamatorias, lo que se sugiere que está implicado en la patogénesis de Sjögren. Los ratones knockout MyD88 también muestran manifestaciones reducidas de la enfermedad en un modelo experimental de ratón del síndrome de Sjögren. La esclerosis sistémica es un trastorno autoinmune grave donde la señalización de IL-1R, TLR4, TLR8 y ST2 puede impulsar mecanismos patógenos, incluido el daño microvascular y la fibrosis. Por lo tanto, la inhibición de IRAK4 como tratamiento en la esclerosis sistémica bloquearía simultáneamente múltiples vías relevantes para la enfermedad. En la miositis, los niveles elevados de IL-1 α e IL-1 β pueden contribuir a la inflamación del tejido muscular. Los pacientes con miositis también se han caracterizado con una alta firma del gen de interferón tipo I, que puede estar parcialmente impulsada por la activación de TLR7/9, y la relevancia de la señalización de IL-1R fue respaldada por un mejor resultado clínico en pacientes con miositis tratados con anakinra en un ensayo clínico mecanicista más pequeño. Como regulador central de la vía de IL-1R, IRAK4 también es una diana prometedora en el tratamiento de la gota. Los cristales de urato monosódico, característicamente formados en pacientes con gota, pueden desencadenar la activación del inflamasoma y la liberación de IL-1 β . El uso de canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-1 β o anakinra ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de los brotes de gota. También se han encontrado niveles elevados de IL-1 β e IL-33 en pacientes con endometriosis. La importancia de IRAK4 en el proceso de la enfermedad de la endometriosis se demostró en un modelo de ratón donde la administración oral de un inhibidor de IRAK4 suprimió la formación de lesiones. Los ratones knockout MyD88 también estaban protegidos contra el desarrollo de endometriosis en el mismo modelo de ratón. La señalización de IL-33/ST2 es un mecanismo clave en la dermatitis atópica, implicado en la regulación de la inflamación de la piel, la integridad de la barrera epitelial y el reclutamiento de eosinófilos. IL-33 puede desencadenar eccema y dermatitis en ratones de una manera dependiente de MyD88. Como regulador de la señalización de ST2 y componente central del myddosoma, la inhibición de IRAK4 tiene el potencial de inhibir la señalización patógena de IL-33/ST2 en la dermatitis atópica. Se ha sugerido que los mecanismos mediados por TLR7 e IL-1R están involucrados en la psoriasis. El imiquimod (agonista de TLR8) puede inducir una enfermedad tipo psoriasis en ratones de una manera dependiente de MyD88. La IL-1 β está regulada positivamente en las lesiones cutáneas psoriásicas y se ha sugerido que el eje IL-1 β /IL-1R contribuye a la inflamación de la piel y regula la producción de IL-17, una citocina crítica liberada de las células TH17 en la patogénesis de la psoriasis. Además, se ha demostrado que la actividad de la cinasa IRAK4 es necesaria para la regulación de la diferenciación de TH17 y las enfermedades mediadas por TH17 *in vivo*.

Se conocen varios inhibidores de la cinasa IRAK4 y se han desarrollado principalmente para usarse en oncología o enfermedad inflamatoria (ver, por ejemplo, WO2015150995, WO2017207386, WO2017009806, WO2016174183, WO2018234342). De los inhibidores conocidos de la cinasa IRAK4, PF-06650833 ha completado recientemente un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de la artritis reumatoide (ver la entrada clinicaltrials.gov para NCT02996500). ZHAI WENQIANG ET AL ("Discovery and optimization of a potent and selective indazoline series of IRAK4 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 31, 24 de noviembre de 2020 (2020-11-24), páginas) divulga derivados de indazol como inhibidores de IRAK4 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. CHEN YUN ET AL ("Design and synthesis of Imidazo[1,2-b]pyridazine IRAK4 inhibitors for the treatment of mutant MYD88 L265P diffuse large B-cell lymphoma", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 190, 25 de enero de 2020 (2020-01-25)) divulga derivados de imidazo[1,2-b]piridazina como inhibidores de IRAK4 para el tratamiento del linfoma. MARIAN C. BRYAN ET AL ("Development of Potent and Selective Pyrazolopyrimidine IRAK4 Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, no. 13, 13 de mayo de 2019 (2019-05-13), páginas 6223-6240) divulga derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina como inhibidores de IRAK4 para el tratamiento de la inflamación y enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario.

Tomados conjuntamente, los inhibidores de IRAK4 tienen potencial para el tratamiento de una serie de enfermedades y condiciones, aunque hasta la fecha no se ha aprobado dicho inhibidor para uso clínico. Es un objeto de la presente memoria descriptiva proporcionar nuevos inhibidores de IRAK4 con perfiles fisicoquímicos y de selectividad que los hagan adecuados para uso clínico, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias asociadas con la activación de vías mediadas por IRAK4, tal como asma, COPD y enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias crónicas.

En un primer aspecto, la presente memoria descriptiva proporciona un compuesto de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

R¹ se selecciona de



R² se selecciona de



R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, Me, Et, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

Y es N(Me)COMe, N(R⁵)COMe, N(Me)COR⁶, N(R⁵)COR⁶, CONMe₂ o un N-heterociclo de 5 miembros tal como 1,2,3-triazol y Z es H, Me, Et y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o

Y y Z se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

X se selecciona de OR⁷ y NR⁸R⁹;

R⁵ se selecciona de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

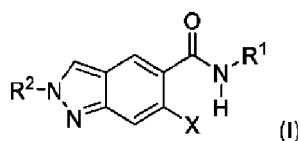
R⁶ se selecciona de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido y N-heterociclo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R⁷ es Me, Et, *i*-propilo, *n*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, un grupo alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O y N;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, Me y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o conjuntamente forman un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

en donde los sustituyentes opcionales de Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de OH, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, C(O)Me, amino, NHMe, NMe₂, para Cl.

En un segundo aspecto, la presente memoria descriptiva proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

5 R¹ se selecciona de



10 R² se selecciona de



15 R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, Me, Et, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

Y es N(Me)COMe, N(R⁵)COMe, N(Me)COR⁶, N(R⁵)COR⁶, CONMe₂ o un N-heterociclo de 5 miembros tal como 1,2,3-triazol y Z es H, Me, Et y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o

20 Y y Z se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

X se selecciona de OR⁷ y NR⁸R⁹;

25 R⁵ se selecciona de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁶ se selecciona de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

30 R⁷ es Me, Et, *i*-propilo, *n*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, un grupo alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O y N;

35 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, Me y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o conjuntamente forman un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

en donde los sustituyentes opcionales de Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de OH, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, C(O)Me, amino, NHMe, NMe₂, F o Cl.

40 Las referencias a un compuesto de la Fórmula (I) a continuación deben leerse para incluir referencia a un compuesto de la Fórmula (A), así como para referirse a un compuesto de la Fórmula (I).

45 La memoria descriptiva también describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La memoria descriptiva también describe un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como un medicamento.

50 La memoria descriptiva también describe un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de enfermedades respiratorias tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

La memoria descriptiva también describe un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

La memoria descriptiva también describe un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica y psoriasis.

La memoria descriptiva también describe un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, para usarse en combinación con un inhibidor de BTK.

La memoria descriptiva también describe un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento del cáncer. En dichos usos, el compuesto de la Fórmula (I) se puede usar como monoterapia, o en combinación con un agente terapéutico adicional, por ejemplo, para el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica. La neoplasia maligna hematológica a tratar puede seleccionarse de macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma no de Hodgkin (NHL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL), linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL)) y gammopatía monoclonal de importancia indeterminada (MGUS-IgM+). Además, el uso puede ser para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas que tienen mutación MYD88, mutación del receptor de células B (BCR) o mutaciones MYD88 y BCR. Cuando el compuesto se usa en combinación con un agente terapéutico adicional, el segundo agente se puede seleccionar del grupo que comprende inhibidores de BCR tal como inhibidores de BTK (los ejemplos incluyen ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib o tirabrutinib), inhibidores de PI3Kδ e inhibidores de SYK o inmunoterapias.

La memoria descriptiva también describe el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento, por ejemplo, en donde el medicamento es para usarse en el tratamiento de enfermedades respiratorias tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés) o para usarse en el tratamiento de cáncer o para usarse en el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica y psoriasis o para usarse en el tratamiento de enfermedad inflamatoria.

La memoria descriptiva también describe los compuestos para usarse en métodos de tratamiento que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) a un paciente en necesidad del mismo, en donde el paciente en necesidad tiene enfermedades respiratorias tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cáncer, una enfermedad autoinflamatoria/autoinmune tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica y psoriasis o una enfermedad inflamatoria.

La presente memoria descriptiva también se refiere a procesos para la fabricación de un compuesto de la Fórmula (I). Otros aspectos de la memoria descriptiva serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la lectura de esta memoria descriptiva.

La memoria descriptiva hace referencia a la siguiente Figura.

Figura 1. Respuesta a la dosis *in vivo* del Ejemplo 89 en un modelo de ratón agudo de inflamación pulmonar inducida por LPS. El compuesto del Ejemplo 89 se dosificó por vía oral a ratones 1 h antes de la exposición a LPS inhalado (1 mg/mL). 4 h después de la exposición, se terminaron los animales y se midieron los niveles de IL-6 y TNF-α liberados en el líquido de lavado broncoalveolar. El Ejemplo 89 redujo los niveles de IL-6 y TNF-α de una manera dependiente de la dosis. Los puntos de datos individuales representan animales individuales, y las barras representan el valor medio de cada grupo. Las diferencias estadísticas entre los grupos se calcularon con una prueba ANOVA unidireccional que compara los grupos de tratamiento con el grupo de vehículo. **p<0,01, ***p<0,001. Por lo tanto, se establece la capacidad de los inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la memoria descriptiva para reducir las citocinas inflamatorias y el TNF-α *in vivo*.

Como se señaló anteriormente, se ha encontrado que los compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores potentes de la cinasa IRAK4. Además, los compuestos preferidos de la Fórmula (I) exhiben una excelente selectividad sobre otras cinasas, proporcionando así un perfil que evita los efectos y toxicidades fuera de la diana. Esta combinación deseable de actividad inhibidora de IRAK4 y falta de efecto perjudicial fuera de diana indica la idoneidad de los compuestos de la memoria descriptiva para usarse en medicina.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica con la que se relaciona esta divulgación.

Por ejemplo, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, proporcionan a un experto un diccionario general de muchos de los términos utilizados en esta divulgación.

Para que la presente memoria descriptiva pueda entenderse más fácilmente, determinados términos se definen explícitamente a continuación. Además, las definiciones se exponen según corresponda a lo largo de la descripción detallada.

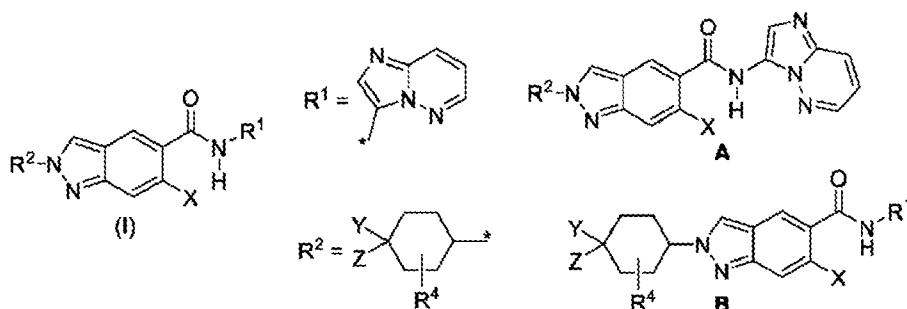
Las unidades, los prefijos y los símbolos se indican en su forma aceptada por el Sistema Internacional de Unidades (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una preparación que se encuentra en una forma tal que permite la actividad biológica del principio activo y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos a un sujeto al que se administraría la composición. Dichas composiciones pueden ser estériles. Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente memoria descriptiva comprenderá un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los términos tal como "que trata" o "tratamiento" o "para tratar" o "que alivia" o "para aliviar" se refieren tanto a (1) medidas terapéuticas que curan, frenan, alivian los síntomas de y/o que detienen la progresión de una patología o trastorno diagnosticado y a (2) medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o frenan el desarrollo de una patología o trastorno concreto. Por lo tanto, aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen el trastorno; aquellos propensos a tener o desarrollar el trastorno; y aquellos en quienes se debe prevenir el trastorno. En determinados aspectos, un sujeto se "trata" con éxito para la enfermedad respiratoria de acuerdo con los métodos de la presente divulgación si el paciente muestra, *por ejemplo*, alivio total, parcial o transitorio de los síntomas de esa enfermedad respiratoria.

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal (*por ejemplo*, un mamífero), que incluye, pero no se limita a humanos, primates no humanos, roedores y similares, que va a ser el receptor de un tratamiento particular. Normalmente, los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en el presente documento en referencia a un sujeto humano.

Tal como se usa en la presente y anteriormente, el símbolo * se usa para indicar el sitio de conexión de un componente del compuesto de la Fórmula (I) a otros componentes del compuesto. Para ilustrar esto *por ejemplo*, cuando el compuesto de la Fórmula (I) tiene el motivo R¹ especificado a continuación, el compuesto será un compuesto de la estructura **A**. De manera similar, cuando el compuesto de la Fórmula (I) tiene el motivo R² a continuación, el compuesto será un compuesto de la estructura **B**.



Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarburo saturados tanto lineales como ramificados que tienen el número especificado de átomos de carbono. Como se usa en la presente, el término deuteroalquilo se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más, opcionalmente todos, los hidrógenos se reemplazan con átomos de deuterio. El término cicloalquilo se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado.

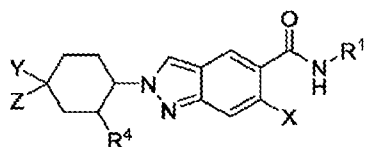
En esta memoria descriptiva, el prefijo C_x-C_y, tal como se usa en términos tal como alquilo de C_x-C_y y similares, donde x e y son números enteros, indica el intervalo numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo. Por ejemplo, alquilo de C₁-C₄ incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo, mientras que los ejemplos de grupos alquilo de C₁-C₃ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo. Los grupos alcoxi de C₁-C₄ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi de C₁-C₃ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *i*-propoxi.

A menos que se indique específicamente, el enlace de un átomo o grupo puede ser cualquier átomo adecuado de ese grupo; por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.

Como se usa en la presente, el término cicloalquilo se refiere a radicales de hidrocarburos saturados cíclicos que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, cicloalquilo de C₃-C₆ se refiere a grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Como se usa en la presente, el término alcoxi se refiere a un grupo con un átomo de oxígeno conectado a una cadena de alquilo en donde, como se define anteriormente, la cadena de alquilo es un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal y ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, alcoxi de C₁-C₃ se refiere a grupos metoxi, etoxi, OⁿPr y OⁿPr.

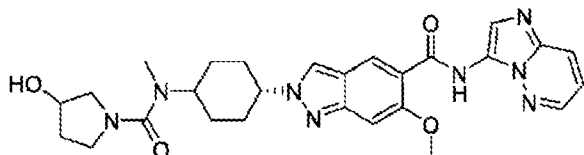
10 Como se describe en la presente y anteriormente, el grupo R² puede sustituirse con un grupo R⁴. En dichos casos, el grupo R⁴ puede estar unido a cualquier carbono del anillo disponible, aunque se prefiere que R⁴ esté unido al átomo de carbono adyacente al átomo de carbono unido al anillo de indazol como se muestra a continuación.



15 Como se usa en la presente y anteriormente, el término acetilo se refiere a un grupo de la fórmula -C(O)Me. La referencia a un grupo N-acilado en la presente se usa para referirse a amidas con una cadena lateral de alquilo pequeña, es decir, una cadena lateral de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituida o un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido, en cada caso los sustituyentes opcionales se seleccionan de OH, alcoxi de C₁-C₃, C(O)Me, amino, NHMe, NMe₂, F o Cl, con un grupo *N-acilado* preferido que es un grupo N-acetilo, es decir, un grupo -NRC(O)Me.

20 Como se describe en la presente y anteriormente, los compuestos de la Fórmula (I) comprenden un grupo R² que puede ser un anillo ciclohexilo sustituido con dos grupos Y y Z que se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros. En dichos casos, el anillo de 4, 5 o 6 miembros es un sistema de anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente en donde uno o dos carbonos del anillo se reemplazan con un heteroátomo seleccionado de O y N. En el caso en donde dos carbonos del anillo se reemplazan con heteroátomos, los heteroátomos no están unidos directamente, es decir, los heteroátomos reemplazan carbonos del anillo no adyacentes, ni están separados en el anillo por un grupo CH₂, pero pueden, por ejemplo, estar unidos por un grupo carbonilo para obtener, por ejemplo, un motivo carbonato o carbamato. El anillo de hidrocarburo puede incorporar un grupo carbonilo como es el caso cuando Y y Z se combinan para formar una amida cíclica. En casos preferidos, el anillo de 4, 5 o 6 miembros es una amida o carbamato cíclico tal como una pirrolidin-2-ona, oxazolidin-2-ona, piperidin-2-ona y 1,3-oxazinan-2-ona. Alternativamente, los grupos Y y Z pueden combinarse para formar una azetidina sustituida con un grupo acilo en el nitrógeno. Además, el anillo de 4, 5 o 6 miembros puede estar sustituido con un grupo seleccionado de OH, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, C(O)Me, amino, NHMe, NMe₂, F o Cl. Estos sustituyentes opcionales pueden usarse ventajosamente para modular las propiedades fisicoquímicas de la molécula, tal como la solubilidad, u optimizar adicionalmente la interacción con la cinasa IRAK4, por ejemplo, en relación con otras cinasas, proporcionando así inhibidores de la cinasa IRAK4 más potentes y selectivos.

40 Como se describe en la presente, los compuestos de la Fórmula (A) comprenden un grupo Y que se puede seleccionar de N(R⁵)COMe, N(Me)COR⁵ y N(R⁵)COR⁶. En dichos casos, el grupo R⁶ puede ser un N-heterociclo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, una pirrolidina o piperidina conectada al grupo carbonilo de Y a través del átomo de nitrógeno del heterociclo para proporcionar una porción de urea. Por ejemplo, Y puede ser un grupo N(Me)COR⁶ en el que R⁶ es 3-hidroxipirrolidina como se muestra a continuación.

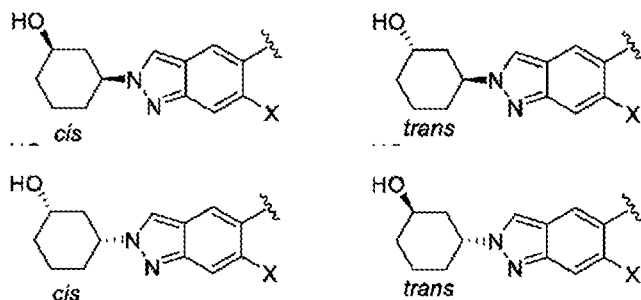


45 Como se describe en la presente y anteriormente, el grupo R⁷ puede ser un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo seleccionado de O y N. Para evitar dudas, "que contiene un heteroátomo" significa que uno de los átomos del anillo será un heteroátomo seleccionado de O o N. En dichos casos, se prefieren anillos saturados de 4, 5 o 6 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado de O y N. Los ejemplos de anillos preferidos de 4, 5 o 6 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado de O y N son azetidina, oxetano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidropirano y piperidina. Como se describe en la presente y anteriormente, los sustituyentes R⁸ y R⁹ pueden combinarse para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y N. En el caso en donde esté presente un heteroátomo adicional, el heteroátomo no se une directamente a N, es decir, los heteroátomos en el

anillo no son adyacentes, ni están separados por un grupo CH_2 . En dichos casos, se prefiere que el anillo resultante esté saturado, por ejemplo, el anillo resultante puede ser un anillo de morfolina o piperazina.

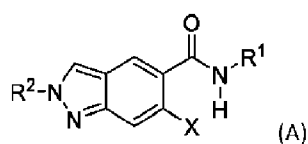
Como será evidente para el lector experto, los compuestos de la Fórmula (I) y en particular los grupos R^2 pueden existir en diversas formas estereoquímicas. Se entenderá que las reivindicaciones abarcan todas las formas estereoquímicas de los compuestos de la Fórmula (I), aunque se prefieren los compuestos con mayor actividad como inhibidores de IRAK4. Se reconocerá que los compuestos de la Fórmula (I), se pueden preparar, aislar y/o suministrar con o sin la presencia, de una o más de las otras formas estereoisoméricas posibles del compuesto de la Fórmula (I) en cualquier proporción relativa. La preparación de compuestos estereoenriquecidos o estereopuros se puede llevar a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica que son bien conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida estereoenriquecidos o estereopuros, el uso de un catalizador estereoenriquecido o estereopuro apropiado durante la síntesis y/o mediante resolución de una mezcla racémica o parcialmente enriquecida de estereoisómeros, por ejemplo, mediante cromatografía quiral.

Como ejemplo, en el caso a continuación, el sustituyente R^2 es un grupo ciclohexanol 1,3-sustituido. En este sistema, la (*rel*) estereoquímica relativa del alcohol y el grupo indazol en el anillo puede ser *cis* o *trans* y cada uno de los isómeros *cis* y *trans* existirá a su vez en dos formas enantioméricas que reflejan la configuración (*R*) o (*S*) de los centros quirales (es decir, de los carbonos unidos al grupo hidroxilo y al grupo indazol). En determinados casos descritos en la presente, los compuestos se denominarán isómeros 1 y 2 de compuestos que tienen la disposición estereoquímica relativa (*rel*), por lo tanto, en el caso de un compuesto denominado *rel*-(1*S*,3*R*), se entenderá que los dos posibles isómeros son el isómero (1*S*,3*R*) y el isómero (1*R*,3*S*) que tienen la misma estereoquímica relativa, pero que son enantiómeros entre sí. Por lo tanto, la referencia a un compuesto a continuación que tiene estereoquímica relativa *cis* se refiere a los dos posibles compuestos con esta estereoquímica relativa. Las estructuras de estereoquímica relativa conocida y estereoquímica absoluta indeterminada en la presente se dibujan como un enantiómero individual con el calificador "o enantiómero".



Como se describe en la presente y anteriormente, determinados componentes de los compuestos de la Fórmula (I) están opcionalmente sustituidos. Tal como se usa en la presente, el término opcionalmente sustituido significa que el elemento estructural del compuesto puede o no estar sustituido con uno o más de los sustituyentes opcionales especificados. En los casos en donde un sustituyente opcional está presente en uno o más de los grupos Z , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , se prefiere generalmente que cero, uno o dos sustituyentes estén presentes por cada grupo sustituido, por ejemplo, cero o un sustituyente está presente. En el caso en donde los dos sustituyentes hidroxilo están presentes, se entenderá que los dos grupos hidroxilo no están unidos al mismo átomo de carbono. En el caso de que el sustituyente opcional sea F, se prefiere que estén presentes uno, dos o tres sustituyentes F y, además, cuando están presentes dos o tres sustituyentes, están unidos directamente al mismo átomo de carbono. Estos sustituyentes opcionales se pueden usar para modular las propiedades fisicoquímicas de la molécula, tal como la solubilidad, modular el metabolismo u optimizar aún más la interacción con la cinasa IRAK4, por ejemplo, en relación con otras cinasas, proporcionando así inhibidores de la cinasa IRAK4 más potentes y selectivos.

Como se señaló anteriormente, en una primera realización, la memoria descriptiva proporciona un compuesto de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

R^1 se selecciona de



R² se selecciona de



R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, Me, Et, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

Y es N(Me)COMe, N(R⁵)COMe, N(Me)COR⁶, N(R⁵)COR⁶, CONMe₂ o un N-heterociclo de 5 miembros tal como 1,2,3-triazol y Z es H, Me, Et y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o

Y y Z se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

X se selecciona de OR⁷ y NR⁸R⁹;

R⁵ se selecciona de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

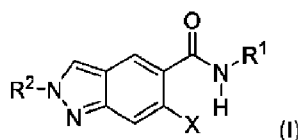
R⁶ se selecciona de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido y N-heterociclo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R⁷ es Me, Et, *i*-propilo, *n*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, un grupo alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O y N;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, Me y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o conjuntamente forman un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

en donde los sustituyentes opcionales de Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de OH, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, C(O)Me, amino, NHMe, NMe₂, para Cl.

En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

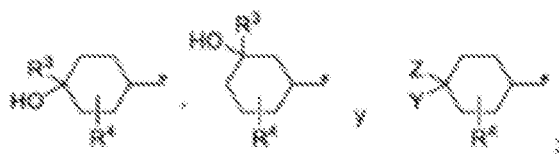


en donde:

R¹ se selecciona de



R² se selecciona de



R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de H, Me, Et, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

Y es $N(Me)COMe$, $N(R^5)COMe$, $N(Me)COR^6$, $N(R^5)COR^6$, $CONMe_2$ o un N-heterociclo de 5 miembros tal como 1,2,3-triazol y Z es H, Me, Et y alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o

Y y Z se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

X se selecciona de OR^7 y NR^8R^9 ;

R^5 se selecciona de H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

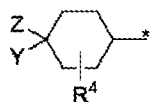
R^6 se selecciona de alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

R^7 es Me, Et, *i*-propilo, *n*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O y N;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de H, Me y alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o conjuntamente forman un cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

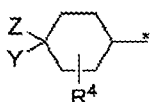
en donde los sustituyentes opcionales de Z, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , cuando están presentes, se seleccionan independientemente de OH, alquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , $C(O)Me$, amino, $NHMe$, NMe_2 , para Cl.

En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (Ia) en donde el grupo R^2 es



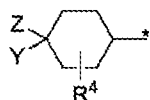
y los grupos Y y Z se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros que es un anillo de 3-hidroxiciclobutilo, azetidina *N*-acilada, pirrolidin-2-ona, 1-alquilpirrolidin-2-ona, 3-alquioxazolidin-2-ona, 1-alquilpiperidin-2-ona o 3-alquil-1,3-oxazinan-2-ona opcionalmente sustituido.

En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (Ib) en donde el grupo R^2 es



y los grupos Y y Z se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros que se selecciona de 3-hidroxiciclobutilo, *N*-acetil azetidina, 1-metilpirrolidin-2-ona, 3-metiloxazolidin-2-ona, 1-metilpiperidin-2-ona y 3-metil-1,3-oxazinan-2-ona.

En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (Ic) en donde el grupo R^2 es

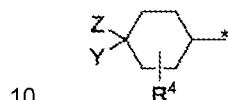


y los grupos Y y Z se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros que se selecciona de

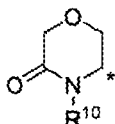


- 5 en donde * denota el sitio de unión al grupo ciclohexilo y R^{10} es Me o un grupo alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi de C_1-C_3 , $C(O)Me$, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , F o Cl.

En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (Ac) en donde el grupo R^2 es

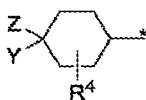


y los grupos Y y Z se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros que es



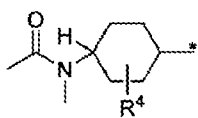
- 15 en donde * denota el sitio de unión al grupo ciclohexilo y R^{10} es Me o un grupo alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi de C_1-C_3 , $C(O)Me$, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , para Cl.

- 20 En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (Id) en donde el grupo R^2 es



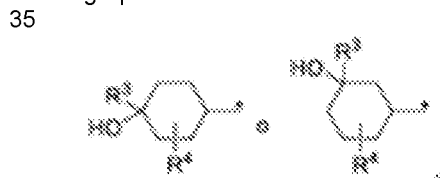
- 25 Y se selecciona de $N(Me)COMe$, $N(R^5)COMe$, $N(Me)COR^6$, $N(R^5)COR^6$ y $CONMe_2$ y Z es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (Ie) en donde el grupo R^2 es



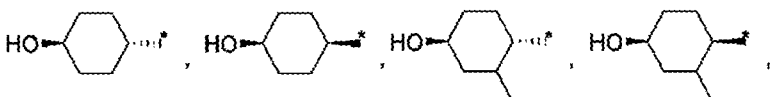
- 30 en donde opcionalmente R^4 es H.

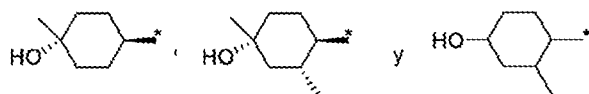
En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (If) en donde el grupo R^2 es



en donde opcionalmente R^3 y R^4 son metilo.

- 40 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (If) es un compuesto de Fórmula (Ig) en donde el grupo R^2 se selecciona de

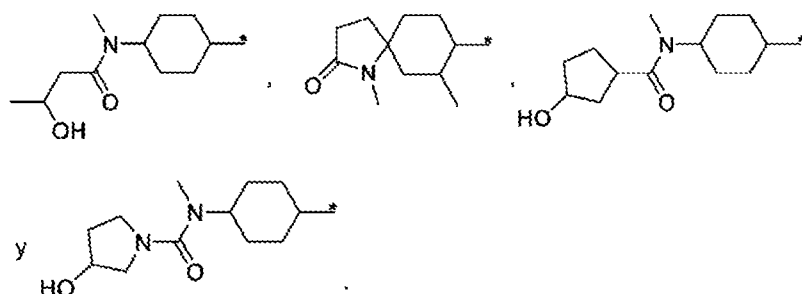




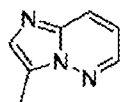
5 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (If) es un compuesto de Fórmula (Ih) en donde el grupo R^2 se selecciona de



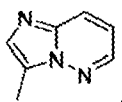
10 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (If) es un compuesto de Fórmula (Ah) en donde el grupo R^2 se selecciona de



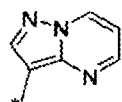
15 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), por ejemplo un compuesto de cualquiera de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), o (Ih), es un compuesto de Fórmula (Ii) en donde el R^1 es



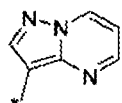
20 En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto de cualquiera de la Fórmula (Ac) o (Ah) es un compuesto de la Fórmula (Ai) en donde R^1 es



25 En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto de cualquiera de la Fórmula (Ac) o (Ah) es un compuesto de la Fórmula (Aj) en donde R^1 es



30 En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto de cualquiera de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), es un compuesto de la Fórmula (Ij) en donde R^1 es



35 En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) o (Ij), es un compuesto de la Fórmula (Ik) en el que X es OR^7 , opcionalmente en donde R^7 es OMe.

En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto de cualquiera de la Fórmula (Ac) o (Ah) es un compuesto de la Fórmula (Ak) en el que X es OR⁷, opcionalmente en donde R⁷ es OMe. En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) o (Ij), es un compuesto de la Fórmula (II) en el que X es NR⁸R⁹.

En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto de cualquiera de la Fórmula (Ac) o (Ah) es un compuesto de la Fórmula (A) en el que X es NR⁸R⁹.

En realizaciones, el compuesto de la Fórmula (A) se selecciona de:

N-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*r*,8*r*)-1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

N-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*s*,8*s*)-1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

2-((1*s*,4*s*)-4-(Dimetilcarbamoil)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

2-((1*r*,4*r*)-4-(Dimetilcarbamoil)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

2-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

rel-2-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

6-Metoxi-2-(1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

rel-2-((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

6-Ciclopropoxi-2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

6-Ciclopropoxi-2-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

6-Ciclopropoxi-2-((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

rel-6-Ciclopropoxi-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

N-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

N-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

6-Metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

2-((1*r*,4*r*)-4-(Ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

- 2-((1s,4s)-4-(Ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 5 *rel*-2-((6*R*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- rel*-2-((6*S*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 10 6-Ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 6-Ciclopropoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 15 *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido) ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 20 *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido) ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- rel*-2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 25 *rel*-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- rel*-6-Ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 30 *rel*-6-Ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 6-Ciclopropoxi-2-(2-hidroxiespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 35 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 40 *rel*-2-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- rel*-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 45 *rel*-6-Ciclopropoxi-2-((1*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 6-Ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 50 6-Ciclopropoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-Hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 55 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 6-Metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 60 6-Metoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 65 *rel*-2-((6*S*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

rel-2-((6*R*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

5 *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*s*,8*s*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

10 *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*r*,8*r*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

rel-2-((7*R*,8*R*)-2,7-Dimetil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida o *rel*-2-((7*S*,8*S*)-2,7-Dimetil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómeros 1, 2, 3 o 4;

15 *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

20 *rel*-2-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

rel-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-Hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

25 *rel*-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-Hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

rel-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-Hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;

30 6-Ciclopropoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

6-Ciclopropoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

35 6-Metoxi-2-((5*r*,8*r*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

6-Metoxi-2-((5*s*,8*s*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

40 2-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-Hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

2-((1*R*,2*R*,4*R*)-4-Hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

45 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

50 2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

2-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-Hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

55 2-((1*R*,2*R*,4*R*)-4-Hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-Hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

60 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-Hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;

65 6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;

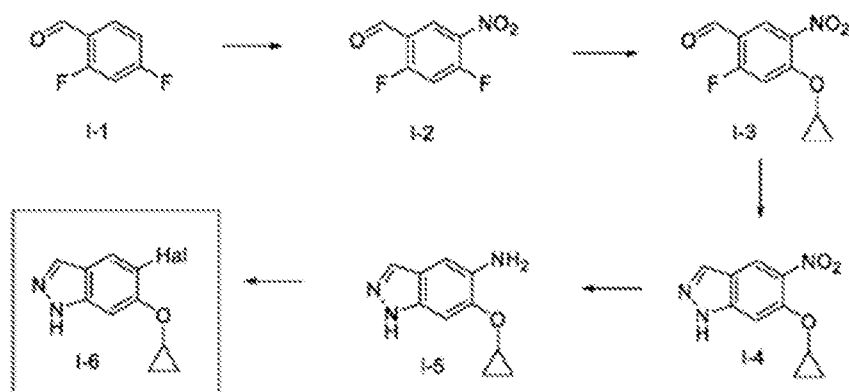
- 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*r*,3*R*)-3-Hidroxi-*N*-metilciclobutan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 5 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*s*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclobutan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxi-*N*,2-dimetilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 10 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutoxi)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-((1*s*,3*s*)-3-metoxiciclobutoxi)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 15 2-((1*r*,4*r*)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 2-((1*r*,4*r*)-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida
- 20 *rel*-2-((1*S*,2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 25 *rel*-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-Hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- rel*-2-((1*S*,2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 30 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilbutanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-Hidroxi-*N*-metilbutanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 35 *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 40 *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 45 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- 6-Metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
- 50 *rel*-2-((5*R*,7*R*,8*R*)-1,7-dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2 y
- 55 *rel*-2-((5*S*,7*R*,8*R*)-1,7-Dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida- Isómero 1 o Isómero 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inhibidores de IRAK4 de la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, ya sea disponibles de proveedores comerciales, tal como Merck KGaA o mediante métodos comprendidos en el conocimiento general común de los expertos en la técnica. Los esquemas de reacción a continuación describen una variedad de métodos para la síntesis de los inhibidores de IRAK4. Se pueden proporcionar condiciones de reacción habituales o preferidas para la síntesis, pero los expertos en la técnica podrán sugerir modificaciones de estas condiciones para obtener análogos no descritos en la presente. Por lo tanto, los esquemas presentados a continuación son métodos representativos para la síntesis de los compuestos de esta memoria descriptiva. Además, el orden de las reacciones se puede modificar para cambiar la síntesis general para permitir variaciones en diferentes posiciones de la molécula en diferentes etapas de la síntesis.

El lector informado reconocerá que los compuestos descritos en los esquemas a continuación pueden obtenerse en algunos casos como mezclas de regioisómeros y estereoisómeros, que pueden separarse en diferentes etapas de la síntesis usando técnicas tal como cromatografía de sílice/C18, HPLC, SFC, cristalización, etc. que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

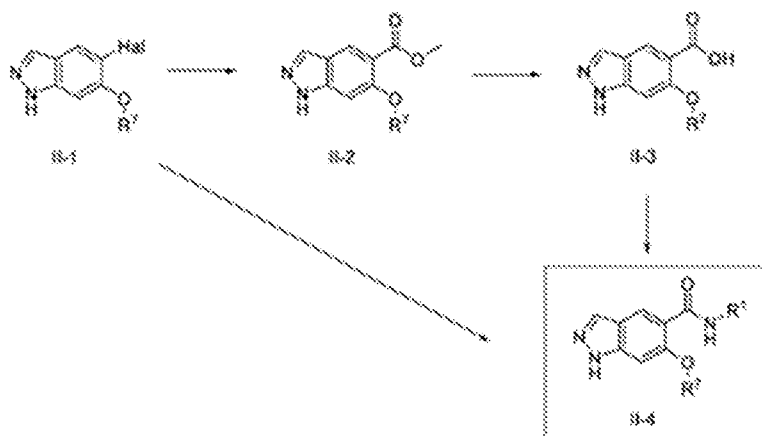
Síntesis general de andamios/bloques de construcción:

Esquema 1: Síntesis de andamio I-6 con Hal = Haluro



El andamio I-6 como se muestra en el Esquema 1 se puede preparar a partir de 2,4-difluorobenzaldehído (I-1) comercialmente disponible. I-1 se puede nitrar usando condiciones de nitración estándar, por ejemplo, usando una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado o, como se describe, por ejemplo, en WO2017/009798, usando una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y nitrato de potasio, para dar el compuesto nitro I-2. El tratamiento de I-2 con ciclopropanol, en presencia de una base (por ejemplo, DIPEA) y un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF) bajo temperatura elevada forma el éter isopropílico I-3. El indazol I-4 se puede obtener a partir de I-3 mediante su reacción con hidrazina en un disolvente adecuado a temperatura elevada (por ejemplo, 80 °C). Posteriormente, la amina aromática I-5 se puede obtener reduciendo el compuesto nitro I-4, por ejemplo, mediante tratamiento con Fe y cloruro de amonio en una mezcla de etanol/agua (alternativamente, se puede usar Pd en carbono (o Pd(OH)₂ en carbono) en MeOH bajo una atmósfera de H₂). La amina I-5 se puede convertir en el bromuro I-6 correspondiente (Hal = Br) mediante, por ejemplo, tratamiento con nitrito de *tert*-butilo y bromuro de cobre (I) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo). La protección del NH de indazol de I-4, por ejemplo, con un grupo protector de PMB, antes de la reducción del grupo nitro seguido de la desprotección después de la introducción del bromuro aumenta el rendimiento de estas transformaciones. La amina I-5 se puede convertir en el yoduro I-6 correspondiente (Hal = I) mediante, por ejemplo, tratamiento con nitrito de sodio y yoduro de potasio en agua/ácido acético.

Esquema 2: Síntesis general de bloque de construcción II-4 con R¹ como se define en las reivindicaciones y R² = -Me o ciclopropilo.

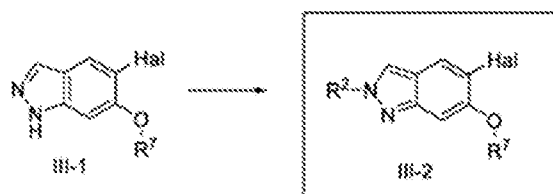


El haluro II-1 (Hal = Br o I) se puede utilizar como material de partida para la síntesis del bloque de construcción II-4, como se representa en el Esquema 2. El haluro II-1 está comercialmente disponible o se puede obtener usando

los pasos descritos en el Esquema 1 anterior. El tratamiento de II-1 con un catalizador de Pd (por ejemplo, Pd(dppf)Cl₂) bajo una atmósfera de CO (opcionalmente generado *in situ* con la ayuda de COware® y SilaCOgen®) en presencia de un alcohol a medida que el disolvente produce el éster II-2 (aquí se muestra como el éster metílico, cuando se usa MeOH como disolvente). La escisión posterior del éster con, por ejemplo, hidróxido de litio o hidróxido de potasio en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua) produce el ácido carboxílico II-3. La formación de amida de este ácido II-3 con aminas R¹-NH₂ se puede realizar con una variedad de reactivos de acoplamiento de amida (por ejemplo, HATU) en presencia de una base (por ejemplo, DIPEA) y DMF y/o THF como disolvente para obtener el bloque de construcción II-4 deseado.

La conversión del haluro II-1 en amida II-4 también se puede realizar en un solo paso usando una reacción de aminocarbonilación. La agitación de II-1 (Hal = Br o I) con una fuente de Pd (por ejemplo, Pd(OAc)₂) y un ligando adecuado (por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)propano) en un disolvente (por ejemplo, CH₃CN) en presencia de una base (por ejemplo, TEA) y amina R¹-NH₂ bajo una atmósfera de CO (opcionalmente generado *in situ*) obtiene la amida II-4 en un paso.

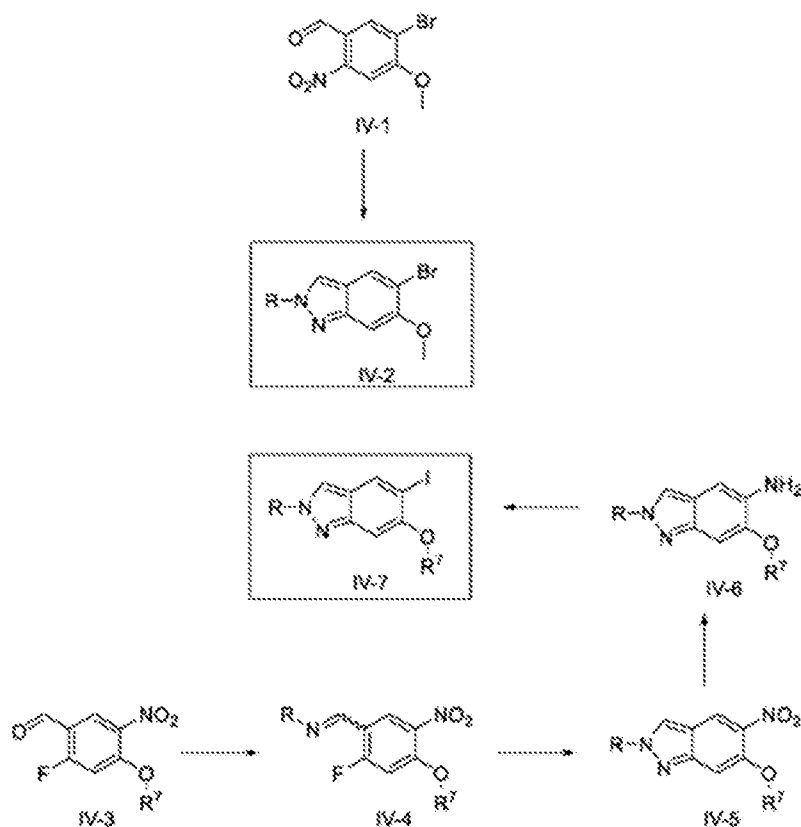
Esquema 3: Síntesis general de bloque de construcción III-2 con Hal = haluro (Br, I); R = R² (como se define en las reivindicaciones) o un precursor protegido de R² como se define más adelante; R² = -Me o -ciclopropilo, etc.



El indazol III-2, que se muestra en el Esquema 3, se puede obtener a partir del compuesto III-1 (comercialmente disponible u obtenido mediante la síntesis que se muestra en el Esquema 1 anterior) mediante el tratamiento con una base (por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, NaOH, KOH, Na⁺OBu, K⁺OBu, KOEt, KHMDS, DIPEA, piridina, TEA) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, THF, dioxano, xileno, MeCN) y un reactivo alquilante R-Y, por ejemplo, el mesilato, tosilato o haluro de R² a temperatura elevada. Alternativamente, la alquilación se puede realizar mediante la reacción de Michael del compuesto III-1 y un precursor de carbonilo α,β-insaturado de R². En caso de que R² contenga una funcionalidad que requiera ser protegida por un grupo de protección adecuado para este paso sintético, se debe usar un precursor protegido adecuado de R². Además, la reacción de alquilación como se muestra en el Esquema 3, se puede realizar con un precursor adecuado de R² que se puede convertir en R² más tarde en la síntesis hacia el compuesto diana. Por ejemplo, si R² contiene una funcionalidad amina o amida, la amina se puede proteger en el agente alquilante con un grupo protector adecuado (por ejemplo, Boc), que se escinde después de la reacción de alquilación. Posteriormente, la amina se puede alquilar o convertir en una amida. Si R² contiene una funcionalidad de alcohol, esta funcionalidad se puede proteger con un grupo de protección de alcohol adecuado, que resiste las condiciones de reacción de la reacción de alquilación y se escinde en una etapa posterior en la síntesis del compuesto diana. Los grupos protectores son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Ed P.G.M. Wuts, Wiley, NY 2014, 5^ª Edición). De manera alternativa, el agente alquilante podría contener un precursor de la funcionalidad amina/amida/alcohol en forma de una funcionalidad carbonilo protegida adecuada que se puede desproteger y convertir en la funcionalidad amina/amida/alcohol deseada del compuesto diana en una etapa posterior en la síntesis mediante métodos sintéticos conocidos por el experto en la técnica.

Dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas en la reacción de alquilación descrita anteriormente, se puede obtener una mezcla de regioisómeros N1 y N2. El isómero N1 se puede separar del isómero N2 mediante, por ejemplo, cromatografía en columna directamente después de la reacción de alquilación descrita anteriormente o en una etapa posterior en la síntesis del compuesto diana.

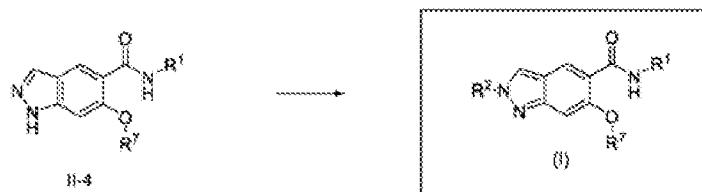
Esquema 4: Síntesis general de bloques de construcción IV-2 y IV-7 con $R = R^2$ (como se define en las reivindicaciones) o un precursor adecuadamente protegido del mismo como se describe en el Esquema 3; $R^7 =$ Me o -ciclopropilo, etc.



El Esquema 4 describe la síntesis regioselectiva de los isómeros de *N*-2 indazol IV-2 y IV-7. El tratamiento del material de partida comercialmente disponible IV-1 para la síntesis de IV-2 con una amina $R-NH_2$ en un disolvente adecuado (por ejemplo, *i*PrOH) a temperatura elevada, seguido de la adición de tri-*n*-butilfosfina da como resultado la formación de IV-2. El material de partida IV-3 para la síntesis de IV-7 está comercialmente disponible (IV-3, $R^7 =$ Me, CAS 586412-86-4) o se puede obtener como se muestra en la secuencia de síntesis descrita en el Esquema 1 (para $R^7 =$ ciclopropilo). El tratamiento del benzaldehído IV-3 con una amina $R-NH_2$ en un disolvente adecuado (por ejemplo, EtOH) para formar la imina correspondiente, seguido de agitación de la imina cruda IV-4 con azida de sodio en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF) produce el intermedio bicíclico IV-5. La reducción del grupo nitro de IV-5 (con, por ejemplo, $Pd(OH)_2$ en carbono bajo atmósfera de H_2) produce la amina aromática IV-6. El tratamiento posterior de IV-6 con, por ejemplo, nitrito de sodio y yoduro de potasio en ácido acético conduce al correspondiente compuesto de yodo IV-7.

Síntesis general de compuestos de la fórmula (I):

Esquema 5: Síntesis general de compuestos de la fórmula (I), Método 1:

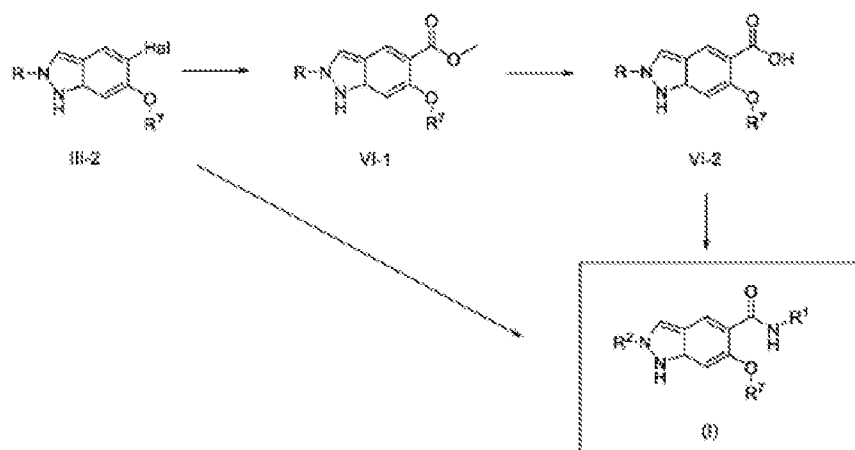


Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 5 a partir del compuesto II-4 ($R^7 =$ -Me, -ciclopropilo, etc.; R^1 como se define en las reivindicaciones). Una secuencia de reacción para preparar el compuesto II-4 se muestra en el Esquema 2.

El indazol III-2 se puede alquilar mediante tratamiento con una base (por ejemplo, KOH, KHMDS, Cs_2CO_3) y un reactivo alquilante adecuado R-Y (Y = mesilato, tosilato, haluro, R = R^2 o un precursor protegido adecuado de R^2 como se define anteriormente bajo el Esquema 3) en un disolvente compatible con la base. En caso de que se use un R-Y con R = un precursor adecuado de R^2 en la reacción de alquilación, los pasos descritos bajo el Esquema 3 se pueden realizar después de la alquilación para convertir R en R^2 del compuesto diana.

Dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas en la reacción de alquilación descrita anteriormente, se puede obtener una mezcla de regioisómeros N1 y N2. El isómero N1 se puede separar del isómero N2 mediante, por ejemplo, cromatografía en columna para obtener el compuesto de la fórmula (I).

Esquema 6: Síntesis general de compuestos de la fórmula (I), Método 2:



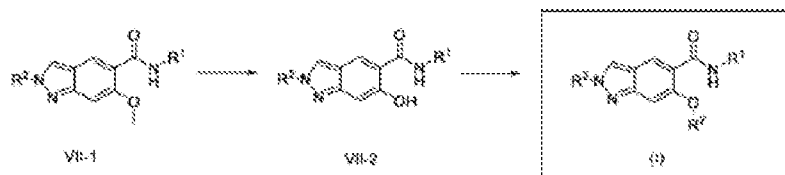
Otro método para preparar compuestos de la Fórmula (I) se muestra en el Esquema 6. Un material de partida adecuado para esta vía es indazol III-2 (Hal = haluro (Br, I); R = R^2 como se define en las reivindicaciones o un precursor adecuado del mismo como se describe bajo el Esquema 3; R^7 = -Me, -ciclopropilo, etc.). El haluro III-2 se puede obtener como se describe en los Esquemas 3 y 4 y se puede tratar primero con un catalizador de Pd (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) bajo una atmósfera de CO (a presión elevada) en presencia de un alcohol como disolvente para producir el éster VI-1 (si se usa MeOH como disolvente, se forma el Me-éster VI-1). La escisión posterior del éster mediante, por ejemplo, hidróxido de litio o hidróxido de potasio en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua) produce el ácido carboxílico VI-2. La formación de amida de este ácido VI-2 con una amina $\text{R}^1\text{-NH}_2$ (R^1 como se define en las reivindicaciones) se puede realizar con una variedad de reactivos de acoplamiento de amida (por ejemplo, HATU, T3P) para obtener el compuesto deseado de la Fórmula (I).

Si la secuencia de reacción mostrada en el Esquema 6 inicia con el compuesto III-2 (R = un precursor protegido de R^2), las transformaciones para convertir R en R^2 (como se describe bajo el Esquema 3) se pueden realizar en diferentes etapas de la secuencia de síntesis mostrada en el Esquema 6, dependiendo de la naturaleza de la transformación y la compatibilidad de los grupos funcionales presentes en los intermedios de secuencia con las condiciones de reacción (una persona experta en la técnica podrá decidir el orden de los pasos).

La conversión de haluro III-2 (R = R^2) en el compuesto de la Fórmula (I) también se puede realizar en un protocolo de aminocarbonilación de un solo paso. La agitación III-2 (R = R^2) con una fuente de Pd (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) y un ligando adecuado (por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)propano o di(adamantan-1-il)butilfosfano) en un disolvente (por ejemplo, CH_3CN) en presencia de una base (por ejemplo, TEA) y la amina de acoplamiento $\text{R}^1\text{-NH}_2$ bajo una atmósfera de CO (a presión elevada) produce el compuesto de la fórmula (I) en un solo paso.

Si la reacción de aminocarbonilación se realiza con el compuesto III-2 (R = un precursor protegido adecuado de R^2), las transformaciones para convertir R en R^2 (como se describe bajo el Esquema 3) se pueden realizar después de la reacción de aminocarbonilación mostrada en el Esquema 6, para obtener el compuesto de la Fórmula (I).

Esquema 7: Síntesis general de compuestos de la fórmula (I), Método 2:



El Esquema 7 muestra un método para cambiar el sustituyente R⁷ al final de la síntesis para obtener el compuesto de la Fórmula (I). Inicio del compuesto VII-1, el metoxi éter se puede escindir con, por ejemplo, BBr₃ en DCM para producir fenol VII-2. La reacción posterior de VII-2 con un reactivo alquilante R⁷-Y, por ejemplo, el mesilato, tosilato o haluro o un alcohol R⁷-OH en una reacción de alquilación o un acoplamiento de Mitsunobu produce los compuestos de la fórmula (I).

En realizaciones de la memoria descriptiva se proporcionan métodos para sintetizar compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, intermedios en la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I), por ejemplo, métodos e intermedios descritos en la presente y anteriormente.

En realizaciones se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En dichas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) se usa preferentemente como una forma enantiomérica individual. Opcionalmente, pueden estar presentes impurezas menores, por ejemplo, hasta 1% en masa de otras formas estereoisoméricas. Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar para el tratamiento de condiciones en las que la inhibición de la cinasa IRAK4 puede ser beneficiosa como se describe con más detalle en la presente y anteriormente.

En realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para usarse en la producción de un medicamento, opcionalmente en donde los medicamentos son para usarse en el tratamiento o prevención de una condición en la que la inhibición de la cinasa IRAK4 puede ser beneficiosa como se describe con más detalle en la presente y anteriormente.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar, usar o suministrar en forma amorfa, forma cristalina o forma semicristalina y cualquier compuesto dado de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede ser capaz de formarse en más de una forma cristalina y/o polimórfica, incluyendo formas hidratadas (por ejemplo, hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato u otra estequiometría de hidrato) y/o solvatadas. Debe entenderse que la presente memoria descriptiva abarca todas y cada una de dichas formas sólidas del compuesto de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En realizaciones adicionales de la presente memoria descriptiva se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), que se puede obtener mediante los métodos descritos en la sección de 'Ejemplos' a continuación.

La presente memoria descriptiva pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Se entenderá que los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen el tritio y el deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (I) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados previamente.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico. Los compuestos de la memoria descriptiva se pueden proporcionar como el compuesto de base libre, es decir, en el estado no salificado.

Una sal farmacéuticamente aceptable adicional de un compuesto de la Fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal formada dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a dicho cuerpo humano o animal.

El compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar como una forma sólida de cocrystal. Debe entenderse que un cocrystal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, forman un aspecto de la presente memoria descriptiva.

Para usarse en un contexto farmacéutico, puede ser preferible proporcionar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sin que estén presentes grandes cantidades de las otras formas estereoisoméricas.

El compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, normalmente se administrará por vía oral a través de la vía parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras formas inyectables, vía bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable puede ser posible. Dependiendo del trastorno y del paciente a tratar y de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar en dosis variables, por ejemplo, en una dosis oral de 1 mg a 1000 mg o de 100 mg a 2000 mg.

Las formulaciones farmacéuticas del compuesto de la Fórmula (I) descritas anteriormente se pueden preparar, por ejemplo, para administración parenteral, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Las formulaciones farmacéuticas del compuesto de la Fórmula (I) descritas anteriormente se pueden administrar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985).

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden comprender uno o más portadores y/o excipientes fisiológicamente compatibles y pueden estar en forma sólida o líquida. Las tabletas y las cápsulas se pueden preparar con agentes aglutinantes; cargas; lubricantes; y tensioactivos. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tal como agentes de suspensión; agentes emulsionantes; y conservador. Las composiciones líquidas pueden encapsularse en, por ejemplo, gelatina para proporcionar una forma de dosificación unitaria. Las formas de dosificación oral sólidas incluyen tabletas cápsulas de cubierta dura de dos piezas y cápsulas de gelatina elástica blanda (SEG). Una composición oral de ejemplo de acuerdo con la memoria descriptiva comprende un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable cargado en una cápsula de cubierta dura de dos piezas o una cápsula de gelatina elástica blanda (SEG).

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente, para usarse como un medicamento en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente para usarse en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente para usarse en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente antiinvasivo en la contención y/o el tratamiento de la enfermedad del tumor sólido.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente, en la fabricación de un medicamento para usarse en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido.

En realizaciones donde el compuesto de la Fórmula (I) es para usarse en el tratamiento de condiciones caracterizadas por enfermedades hiperproliferativas o enfermedad de tumor sólido, y métodos relacionados de tratamiento y uso en la fabricación de un medicamento destinado para el tratamiento de dichas enfermedades, se entenderá que en realizaciones preferidas la enfermedad es melanoma y, además, que se prefiere el uso en combinación con un inhibidor de tirosina cinasa de Bruton.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, la frase "cantidad efectiva" significa una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar significativa y positivamente los síntomas y/o condiciones a tratar (por ejemplo, proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad efectiva de un principio activo para usarse en una composición farmacéutica variará en función de la condición concreta que se esté tratando, de la gravedad de la misma, de la duración del tratamiento, de la naturaleza de la terapia concurrente, de los uno o más principios activos que se empleen, los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que

se utilicen y de factores similares que estén dentro del conocimiento y la experiencia del médico que lo atienda. La cantidad efectiva estará generalmente en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg.

5 De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente para usarse en la provisión de un efecto inhibidor sobre la cinasa IRAK4.

10 De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para usarse en proporcionar un efecto inhibidor sobre la cinasa IRAK4.

15 De acuerdo con una realización adicional, también se proporciona un método para obtener un efecto inhibidor sobre la cinasa IRAK4 que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente, a un paciente en necesidad del mismo.

20 De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente, para usarse en la provisión de un efecto inhibidor selectivo sobre la cinasa IRAK4. En dichos casos, el efecto inhibidor selectivo indica que la concentración del compuesto de la Fórmula (I) requerida para efectuar una inhibición del 50% en la actividad de la cinasa IRAK4 *in vitro* es 10 veces, 100 veces o 1000 veces o más menor que la requerida para efectuar una inhibición del 50% de otra cinasa, por ejemplo, otra cinasa que, si se inhibe, da lugar a un efecto secundario tóxico.

25 De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente, en la fabricación de un medicamento para usarse en proporcionar un efecto inhibidor selectivo sobre la cinasa IRAK4.

30 De acuerdo con una realización adicional, también se proporciona un método para obtener un efecto inhibidor selectivo sobre la cinasa IRAK4 que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo.

35 En la presente se describen compuestos que pueden inhibir la cinasa IRAK4. En ensayos bioquímicos y basados en células, se muestra que los compuestos de la presente memoria descriptiva son potentes inhibidores de la cinasa IRAK4 y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de la cinasa IRAK4, en particular en el tratamiento de enfermedades respiratorias tal como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), de enfermedades inflamatorias y de enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica y psoriasis.

40 En realizaciones se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, opcionalmente en donde la enfermedad respiratoria es asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

45 En realizaciones se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica y psoriasis.

50 En realizaciones se proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) a un paciente en necesidad del mismo, en donde el paciente tiene una enfermedad respiratoria, opcionalmente en donde la enfermedad respiratoria es asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

55 En realizaciones se proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) a un paciente en necesidad del mismo, en donde el paciente tiene enfermedades inflamatorias o enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica y psoriasis.

60 De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente, en la fabricación de un medicamento para usarse en el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de la cinasa IRAK4, en particular en el tratamiento de enfermedades respiratorias tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), de enfermedades inflamatorias y de enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica y psoriasis.

65

Se apreciará que los siguientes ejemplos se proporcionan para que la naturaleza de la invención pueda entenderse completamente. También se apreciará que los siguientes ejemplos no pretenden limitar el alcance de la descripción de ninguna manera.

5 Ejemplos

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

atm	Unidad de presión atmosférica estándar
ac.	Acuoso
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
CO	Monóxido de carbono
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de di- <i>iso</i> -propilo
DIPEA	<i>N,N</i> -Di- <i>iso</i> -propiletilamina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfanil)ferroceno
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FA	Ácido fórmico
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
HATU	<i>N</i> -[(Dimetilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i>]piridin-1-ilmetileno]- <i>N</i> metilmetanaminio hexafluorofosfato <i>N</i> -óxido
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KF	Fluoruro de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
L	Litro(s)
LiOH	Hidróxido de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
ml	Mililitro(s)
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
MTBE	Metil <i>tert</i> -butil éter
NaBH ₄	Tetrahidridoborato de sodio
NaH	Hidruro de sodio

NaOH	Hidróxido de sodio
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ HCO ₃	Bicarbonato de amonio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
nm	Nanómetro
N ₂	Nitrógeno
Pd(dppf)Cl ₂	Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
Pd(dppf)Cl ₂ CH ₂ Cl ₂	- Complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio(II)
Pd(OH) ₂	Hidróxido de paladio(II)
PE	éter de petróleo
PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo
prep.	Preparativo
<i>i</i> -PrOH	2-Propanol
ta	Temperatura ambiente
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
T3P	Anhídrido del ácido propanofosfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
TEA	Trietilamina
TsCl	Cloruro de 4-metilbencenosulfonilo

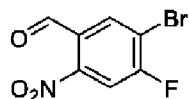
Las abreviaturas utilizadas para los datos analíticos, si no se definen anteriormente, son consistentes con el uso común en el campo (consulte las abreviaturas y acrónimos estándar de J Med Chem http://pubsapp.acs.org/paragonplus/submission/imcmar/imcmar_abbreviations.pdf).

Los nombres de los compuestos que se proporcionan a continuación se generan utilizando PerkinElmer ChemDraw Professional, versión 20.0.2.51. En los casos en que hay incertidumbre en cuanto a la estereoquímica absoluta, la estereoquímica relativa se especifica en la medida de lo posible.

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

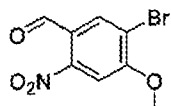
Síntesis del Intermedio Int I-1: 5-Bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído

5-Bromo-4-fluoro-2-nitrobenzaldehído



Se adicionó gota a gota una solución de ácido nítrico fumante (12,0 mL, 0,3 mol) en ácido sulfúrico concentrado (25 mL) a 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (19,3 g, 95,1 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (75 mL) a 0 °C. La solución amarilla resultante se calentó lentamente a ta y se agitó durante 4 d. Luego, la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y la precipitación resultante se recolectó por filtración para obtener 5-bromo-4-fluoro-2-nitrobenzaldehído (22,6 g, 96%) como un sólido amarillo. m/z (ESI-), [M-H]⁻ = 245/247.

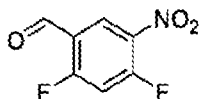
5-Bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (Int I-1)



Se adicionó metóxido de sodio (10,9 g, 60,6 mmol) en MeOH (46 mL) a 5-bromo-4-fluoro-2-nitrobenzaldehído (10,0 g, 40,3 mmol) en MeOH (150 mL) a ta. Después de agitar durante 16 h, la reacción se extinguió con agua (300 mL), el sólido formado se removió por filtración y se lavó con agua (100 mL) para obtener 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (6,6 g, 63%) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).

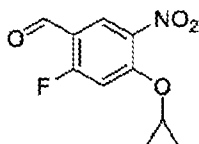
Síntesis del Intermedio Int I-2: 6-Ciclopropoxi-5-nitro-1H-indazol

2,4-Difluoro-5-nitrobenzaldehído



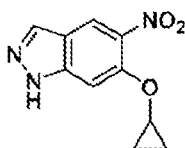
A una solución de 2,4-difluorobenzaldehído (50,0 g, 351,9 mmol) en ácido sulfúrico (180 mL) se adicionó lentamente una mezcla de ácido nítrico (15 M) (30,5 mL, 457,4 mmol) y ácido sulfúrico (900 mL) durante un período de 1 h a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h adicionales antes de que la mezcla se vertiera en hielo/agua y se extrajera con EtOAc (400 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener 2,4-difluoro-5-nitrobenzaldehído (50,0 g, 76%) como un aceite amarillo.

4-ciclopropoxi-2-fluoro-5-nitrobenzaldehído



Se agitaron 2,4-difluoro-5-nitrobenzaldehído (20,0 g, 106,9 mmol), ciclopropanol (6,2 g, 106,9 mmol) y DIPEA (37,3 mL, 213,8 mmol) en DMF (25 mL) a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en hielo/agua (750 mL) y se extrajo con EtOAc (350 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE/EtOAc (6:1)) para obtener 4-ciclopropoxi-2-fluoro-5-nitrobenzaldehído crudo (12,0 g) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

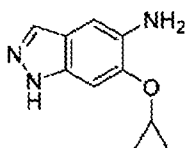
6-Ciclopropoxi-5-nitro-1H-indazol (Int I-2)



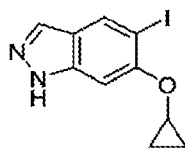
Se adicionó lentamente 4-ciclopropoxi-2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (37,0 g, 164,3 mmol) en hidrato de hidrazina (80% en agua) (32,9 g, 525,8 mmol) en EtOH (100 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min y luego se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida para obtener 6-ciclopropoxi-5-nitro-1H-indazol (34,0 g, 94%) como un sólido rojo. MS ESI, m/z = 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del Intermedio Int I-3: 6-Ciclopropoxi-5-yodo-1H-indazol

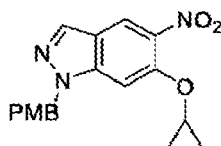
6-Ciclopropoxi-1H-indazol-5-amina



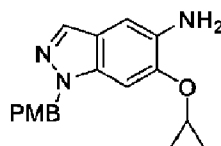
A una suspensión de 6-ciclopropoxi-5-nitro-1H-indazol (Int I-2) (35,0 g, 159,7 mmol) y NH_4Cl (42,7 g, 798,4 mmol) en EtOH (100 mL) / agua (100 mL) se adicionó hierro (44,6 g, 798,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE/EtOAc (2:1)) para obtener 6-ciclopropoxi-1H-indazol-5-amina (15,3 g, 51%) como un sólido rojo. MS ESI, m/z = 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Ciclopropoxi-5-yodo-1H-indazol (Int I-3)

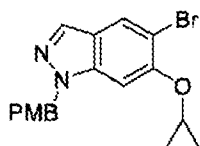
A una solución de 6-ciclopropoxi-1H-indazol-5-amina (5,0 g, 26,4 mmol) en ácido acético (100 mL) se adicionó lentamente una solución de nitrito de sodio (2,7 g, 39,6 mmol) en agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. Luego se adicionó gota a gota una solución de yoduro de potasio (8,8 g, 52,9 mmol) en agua (10 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en agua (400 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE/EtOAc (2:1)) para obtener 6-ciclopropoxi-5-yodo-1H-indazol (4,0 g, 50%) como un sólido rojo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.94 - 4.02 (m, 1H), 0.61 - 0.95 (m, 4H). MS ESI, *m/z* = 301 [M+H]⁺.

Síntesis del Intermedio Int I-4: 5-Bromo-6-ciclopropoxi-1H-indazol**6-Ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-indazol**

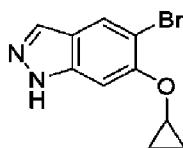
Se adicionó lentamente NaH (60% en peso) (2,6 g, 63,9 mmol) a 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (7,5 g, 47,9 mmol) y 6-ciclopropoxi-5-nitro-1H-indazol (**Int I-2**) (7,0 g, 31,9 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (750 mL) y se extrajo con EtOAc (1 × 400 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE/EtOAc 2/1) para obtener 6-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1 H-indazol (6,0 g, 55%) como un sólido rojo. MS ESI, *m/z* = 340 [M+H]⁺.

6-Ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-5-amina

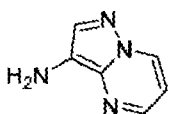
Se adicionó hierro (4,9 g, 88,4 mmol) a NH₄Cl (4,7 g, 88,4 mmol) y 6-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-indazol (6,0 g, 17,7 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (20,00 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a ta y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE/EtOAc 2/1) para obtener 6-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-5-amina (4,8 g, 88%) como una goma roja. MS ESI, *m/z* = 310 [M+H]⁺.

5-Bromo-6-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol

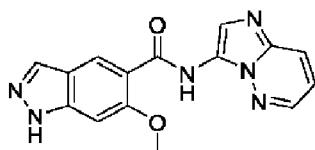
Se adicionó bromuro de cobre (464 mg, 3,2 mmol) a nitrito de *tert*-butilo (333 mg, 3,2 mmol) y 6-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-5-amina (500 mg, 1,6 mmol) en MeCN (5 mL) a 16 °C durante un período de 20 min bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a ta, luego se vertió en agua (400 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 400 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc/PE (1:3)) para obtener 5-bromo-6-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol (68 mg, 11%) como un sólido amarillo pálido. MS ESI, *m/z* = 373/375 [M+H]⁺.

5-Bromo-6-ciclopropoxi-1H-indazol (Int I-4)

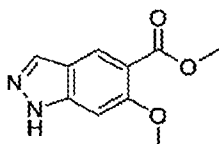
Se adicionó TFA (3,0 mL, 39,0 mmol) a 5-bromo-6-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol (400 mg, 1,1 mmol) en DCE (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 h, se enfrió a ta y luego se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 a 100% de MeCN en agua (5% de NH₄OH)) para obtener 5-bromo-6-ciclopropoxi-1H-indazol (156 mg, 58%) como un sólido gris. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.00 (tt, 1H), 0.83 - 0.92 (m, 2H), 0.70 - 0.80 (m, 2H). MS ESI, *m/z* = 253/255 [M+H]⁺.

Síntesis del Intermedio Int I-5: Pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina

Se adicionó una solución acuosa de NH₃ (25%) (34,9 mL, 403,0 mmol) a una solución de la sal de TFA de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (20,0 g, 80,6 mmol) en EtOH (300 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h antes de que la mezcla se concentrara bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 50 - 90% de EtOAc en PE) para obtener pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (9,9 g, 92%) como un sólido naranja. MS ESI, *m/z* = 135 [M+H]⁺.

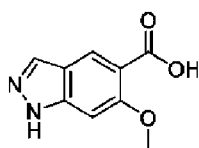
Síntesis del Intermedio Int II-1: *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1H-indazol-5-carboxamida

Se adicionó Pd(OAc)₂ (89 mg, 0,4 mmol) a TEA (3,7 mL, 26,4 mmol), dppp (165 mg, 0,4 mmol), 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (2,0 g, 8,8 mmol) e imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (1,3 g, 9,7 mmol) en MeCN desgasificado (30 mL). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de CO a 4 bar a 100 °C durante 23 h. Después de enfriar la mezcla a ta, el precipitado formado se recolectó por filtración, se lavó con MeCN (2 mL) y se secó bajo vacío para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1H-indazol-5-carboxamida (2,4 g, 87%) como un sólido gris, que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.50 - 8.65 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.01 - 8.12 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.18 (s, 3H). *m/z* (ESI⁺) [M+H]⁺ = 309.

Síntesis del Intermedio Int II-2: 6-Metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida**6-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo**

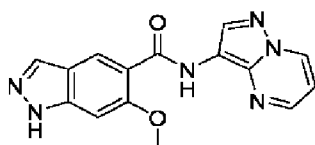
Una solución de Pd(dppf)Cl₂ (9,7 g, 13,2 mmol), DIPEA (77 mL, 440,4 mmol) y 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (20,0 g, 88 mmol) en MeOH (500 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 110 °C durante 12 h. Después de enfriar la mezcla a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de sílice y el disolvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en PE) para obtener 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (8,0 g, 44%) como un sólido marrón. *m/z* (ESI⁺), [M+H]⁺ = 207.

Ácido 6-metoxi-1 H-indazol-5-carboxílico



Se adicionó LiOH (732 mg, 30,5 mmol) en agua (5 mL) a 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (2,1 g, 10,2 mmol) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y luego se acidificó con HCl (0,1 M). El precipitado formado se recolectó por filtración, se lavó con MeOH y se secó bajo vacío para obtener ácido 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxílico (1,6 g, 80%) como un sólido gris, que se usó sin purificación adicional. m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 193.

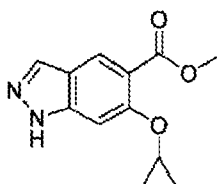
6-Metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Int II-2)



Se adicionó pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (**Int I-5**) (7,3 g, 54,0 mmol) a HATU (20,6 g, 54,0 mmol), DIPEA (36 mL, 208,0 mmol) y ácido 6-metoxi-1H-indazol-5-carboxílico (8,0 g, 42,0 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y el sólido formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (100 mL) y se secó bajo vacío para obtener 6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (10,0 g) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.01 - 9.12 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 - 8.56 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 1H), 4.10 (s, 3H). m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 309.

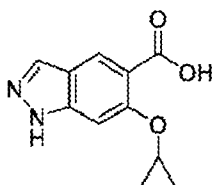
Síntesis del Intermedio Int II-3: 6-Ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida

6-ciclopropoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo



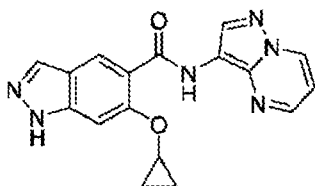
Una suspensión de 5-bromo-6-ciclopropoxi-1H-indazol (**Int I-4**) (5,5 g, 21,7 mmol), DIPEA (2,1 g, 16,6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (15,9 g, 21,7 mmol) en MeOH (30 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 110 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 50% de EtOAc en PE) para obtener 6-ciclopropoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (4,4 g, 87%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 233 [M+H]⁺.

Ácido 6-ciclopropoxi-1H-indazol-5-carboxílico



A una solución de 6-ciclopropoxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (4,4 g, 19,0 mmol) en MeOH (5 mL) a ta se adicionó una solución de LiOH (1,4 g, 56,8 mmol) en agua (5 mL). La solución resultante se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con EtOAc (10 mL × 3). La capa acuosa se acidificó a pH 4 - 5 con HCl 0,1N y el precipitado formado se recolectó por filtración para obtener ácido 6-ciclopropoxi-1H-indazol-5-carboxílico (2,7 g, 65%). MS ESI, m/z = 219 [M+H]⁺.

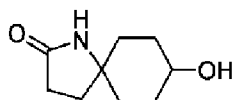
6-Ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Int II-3)



A una solución de ácido 6-ciclopropoxi-1H-indazol-5-carboxílico (5,5 g, 25,2 mmol), HATU (14,4 g, 37,8 mmol) y DIPEA (22,0 mL, 126,0 mmol) en DMF (6 mL) y THF (54 mL) a temperatura ambiente se adicionó pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (**Int I-5**) (5,1 g, 37,8 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (1 L) y el precipitado formado se recolectó por filtración. El sólido se suspendió en MeOH (150 mL), seguido de la adición de K₂CO₃ (15 g) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Posteriormente, la suspensión se vertió en agua (1 L) y se filtró para dar 6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (6,9 g, 81%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.14 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.97 - 9.17 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 - 8.64 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 - 7.10 (m, 1H), 4.17 - 4.39 (m, 1H), 1.06 - 0.90 (m, 2H), 0.90 - 1.20 (m, 2H). MS ESI, *m/z* = 335 [M+H]⁺.

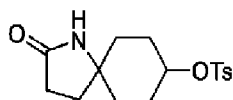
Síntesis del Intermedio Int III-1: 4-metilbencenosulfonato de 1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo

8-Hidroxi-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona



A 1-azaespiro[4.5]decan-2,8-diona (4,5 g, 26,9 mmol) en MeOH (100 mL) a 0 °C se adicionó NaBH₄ (2,0 g, 53,8 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó a ta. Después de 14 h, la mezcla de reacción se extinguió con EtOAc (50 mL), el disolvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc) para obtener 8-hidroxi-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (2,5 g, 55%) como un aceite incoloro. *m/z* (ESI⁺), [M+H]⁺ = 170.

4-metilbencenosulfonato de 2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo



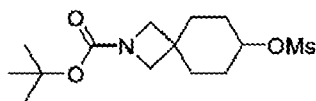
Se adicionó lentamente TsCl (6,8 g, 35,8 mmol) a una solución de 8-hidroxi-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (2,8 g, 16,3 mmol), DMAP (199 mg, 1,6 mmol) y TEA (9,1 mL, 65,0 mmol) en DCM (15 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (100 mL), se extrajo con DCM (15 mL × 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 30 - 60% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo (2,00 g, 38%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 4.39 - 4.59 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 - 2.19 (m, 2H), 1.48 - 1.83 (m, 8H), 1.35 - 1.48 (m, 2H). *m/z* (ESI⁺), [M+H]⁺ = 324.

4-metilbencenosulfonato de 1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo (Int III-1)



A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo (1,9 g, 5,9 mmol) en DMF (8 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaH (60% en peso) (352 mg, 8,8 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, seguido de la adición de yodometano (1,5 mL, 23,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante otras 6 h y luego se extinguió con agua (10 mL). La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 60% de MeCN en agua (0,5% de NH₄OH)) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo (1,8 g, 91%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3 : 1 mezcla de isómeros) δ 7.78 - 7.86 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 4.61 - 4.70/4.43 - 4.53 (m, 1H) (isomers), 2.59/2.55 (s, 3H) (isomers), 2.42 (s, 3H), 2.13 - 2.23 (m, 2H), 1.54 - 1.89 (m, 8H), 1.15 - 1.26/1.26 - 1.37 (m, 2H) (isomers). *m/z* (ESI⁺), [M+H]⁺ = 338.

Síntesis del intermedio Int. Int III-2: 7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo



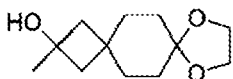
A 7-hidroxi-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 8,3 mmol) y TEA (2,3 mL, 16,6 mmol) en DCM (15 mL) se adicionó MsCl (839

?)

L, 10,8 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ y la solución resultante se agitó a ta. Después de 15 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (150 mL) y se extrajo con DCM (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se removió *in vacuo* para obtener 7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo crudo (2,70 g) como un sólido naranja. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.57 - 4.70 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.71 - 1.90 (m, 4H), 1.51 - 1.66 (m, 4H), 1.38 (s, 9H). m/z (ESI+), [M-*t*Bu+H]⁺ = 264.

Síntesis del Intermedio Int III-3: 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-ilo

2-metil-8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ol



Se adicionó lentamente una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (3N, 10,0 mL, 30,0 mmol) a 8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ona (2,0g, 10,2 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -65 °C y durante 2 h a -40 °C. La mezcla de reacción se extinguió a -40 °C con una solución de NH₄Cl saturada acuosa (50 mL), se dejó calentar a ta y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se removió *in vacuo*. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 30% a 40% de EtOAc en PE) para obtener 2-metil-8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ol (2,1 g, 97%) como un aceite incoloro.

2-Hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-ona



Se adicionó lentamente una solución acuosa de HCl (2N, 20 mL, 40 mmol) a 2-metil-8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ol (2,1 g, 9,9 mmol) en THF (20 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla se neutralizó a pH 7 con una solución solución de NaOH (2 M) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo* para obtener 2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-ona cruda (1,7 g) como un aceite incoloro. m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 169.

2-metilespiro[3.5]nonan-2,7-diol



Se adicionó lentamente NaBH₄ (37,8 mg, 1,0 mmol) a 2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-ona cruda (84 mg) en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Luego, el disolvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 50% a 70% de EtOAc en PE) para obtener 2-metilespiro[3.5]nonan-2,7-diol (78 mg, 92%) como un sólido incoloro.

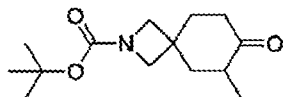
4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-ilo (Int III-3)



Se adicionó lentamente TsCl (4,0 g, 21,0 mmol) a 2-metilespiro[3.5]nonan-2,7-diol (1,2 g, 7,1 mmol), DMAP (172 mg, 1,4 mmol) y TEA (4,9 mL, 35,2 mmol) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se agitó a 50 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente,

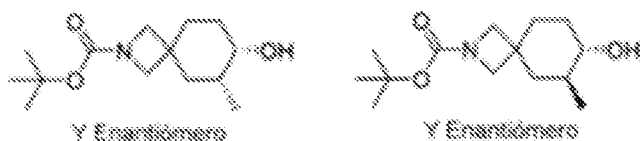
se extinguió con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10% a 50% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-ilo (1,7 g, 74%) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 4.38-4.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.21-1.81 (m, 12H), 1.18 (s, 3H).

Síntesis del intermedio Int. III-4: 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo



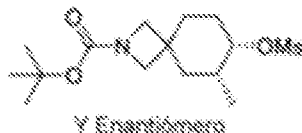
Se adicionó LiHMDS 1M en THF (157,0 mL, 157,0 mmol) a THF (100 mL) a -78 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución de 7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *terc*-butilo (18,8 g, 78,6 mmol) en THF (300 mL) durante un período de 30 min bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Posteriormente, se adicionó yodometano (22,3 g, 157,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otros 30 min, seguido de agitación a ta durante 15 h. La mezcla se extinguió con agua helada (150 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL × 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 16 - 20% de EtOAc en PE) para obtener 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *terc*-butilo (9,5 g, 48%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.83 (br. s, 2H), 3.53 (br. s, 2H), 2.40 - 2.49 (m, 2H), 2.06 - 2.22 (m, 3H), 1.72 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.88 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 239 [M-*t*Bu+CH₃CN+2H]⁺.

Síntesis de los Intermedios Int III-5 e Int III-6: (6*R*,7*S*)-6-metil-7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-*terc*-butilo y (6*S*,7*S*)-6-metil-7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-*terc*-butilo



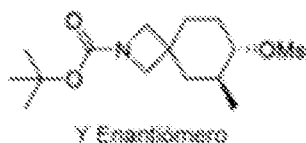
A una solución de 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *terc*-butilo (Int III-4) (19,5 g, 77,0 mmol) en MeOH (300 mL) a 0 °C se adicionó NaBH₄ (5,8 g, 153,9 mmol) en porciones durante un período de 40 min bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se calentó a ta durante 5 h. La reacción se extinguió con salmuera (300 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice ((1.): eluyendo con 25 - 30% de EtOAc en PE; (2.): eluyendo con 25% de EtOAc en PE) para obtener (6*R*,7*S*)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-*terc*-butilo (13,6 g, 69%) y (6*S*,7*S*)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-*terc*-butilo (1,8 g, 9%) como sólidos incoloros. (6*R*,7*S*)-*Isómero*: MS ESI, *m/z* = 200 [M-*t*Bu+2H]⁺; *Isómero* (6*S*,7*S*): MS ESI, *m/z* = 200 [M-*t*Bu+2H]⁺.

(6*R*,7*S*)-6-metil-7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-*terc*-butilo (Int III-5)



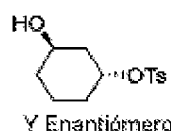
Se adicionó MsCl (7,7 mL, 98,7 mmol) gota a gota a una solución de (6*R*,7*S*)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-*terc*-butilo (4,2 g, 16,5 mmol) y TEA (22,9 mL, 165 mmol) en DCM (20 mL) a ta durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se lavó con agua (25 mL × 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 50 a 100% de EtOAc en PE) para obtener (6*R*,7*S*)-6-metil-7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-*terc*-butilo (3,5 g, 64%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.64 - 4.68 (m, 1H), 3.41 - 3.61 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 1.94 - 2.02 (m, 1H), 1.52 - 1.82 (m, 5H), 1.38 (s, 10H), 0.88 - 0.97 (m, 3H).

(6*S*,7*S*)-6-metil-7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-*terc*-butilo (Int III-6)



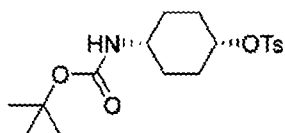
Se adicionó MsCl (0,55 mL, 7,1 mmol) gota a gota a una solución de (6S,7S)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *rac-tert*-butilo (1,8 g, 7,1 mmol) y TEA (983 μ L, 7,1 mmol) en DCM (8 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 60% de EtOAc en PE) para obtener (6S,7S)-6-metil-7-((metilsulfonil) oxo)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *rac-tert*-butilo (1,4 g, 60%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 667 [2M+H]⁺.

Síntesis del Intermedio Int III-7: 4-metilbencenosulfonato de *rac*-(1R,3R)-3-hidrox ciclohexilo



Se adicionó TsCl (8,2 g, 42,0 mmol) a TEA (12,0 mL, 86,1 mmol), DMAP (526 mg, 4,3 mmol) y *rac*-(1R,3R)-ciclohexan-1,3-diol (5 mg, 43,0 mmol) en DCM (300 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se extinguió con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 $\times$ 200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0% a 40% de EtOAc en DCM) para obtener *rac*-(1R,3R)-3-hidrox ciclohexil 4-metilbencenosulfonato (5,0 g, 43%) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 4.68 - 4.80 (m, 1H), 4.59 (br. s, 1H), 3.70 - 3.81 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.20 - 1.73 (m, 8H).

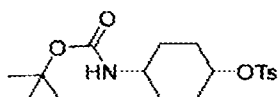
Síntesis del Intermedio Int III-8: 4-metilbencenosulfonato de (1s,4s)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo



Se adicionó TsCl (33,2 g, 174,2 mmol) a una solución de ((1s,4s)-4-hidrox ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (15,0 g, 69,7 mmol), DMAP (851 mg, 7,0 mmol) y TEA (29,1 mL, 209,0 mmol) en DCM (300 mL) durante un período de 5 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con DCM (500 mL), se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10 - 50% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de (1s,4s)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (15,5 g, 60%) como un sólido incoloro.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 - 7.85 (m, 2H), 7.41 - 7.54 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.14 - 3.34 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.61-1.79 (m, 2H), 1.32 - 1.60 (m, 15H).

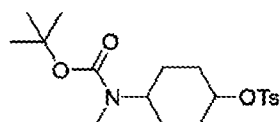
Síntesis del Intermedio Int III-9: 4-metilbencenosulfonato de 4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)ciclohexilo



Se adicionó TsCl (21,3 g, 111,5 mmol) gota a gota a una solución de (4-hidrox ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (relación *cis*/*trans* 1:5) (20,0 g, 92,9 mmol) y TEA (25,9 mL, 185,8 mmol) en DCM (400 mL) durante un período de 5 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (400 mL), se lavó con agua (150 mL $\times$ 2) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10 - 25% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (relación *cis*/*trans* 1:5) (26,0 g, 76%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (1 : 5 Mezcla de *cis*/*trans*-isómeros) δ 7.75 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 6.81/6.71 (d, 1H) (isomers), 4.54 - 4.62/4.27 - 4.42 (m, 1H) (isomers), 3.10 - 3.28

(m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.62 - 1.83 (m, 4H), 1.39 - 1.58 (m, 2H), 1.30 - 1.38 (m, 9H) (isomers), 1.09 - 1.27 (m, 2H). MS ESI, m/z = 270 [M-Boc+2H]⁺.

Síntesis del Intermedio Int III-10: 4-metilbencenosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexilo



se adicionó gota a gota yodometano (3,8 g, 27,1 mmol) a una suspensión de NaH (60% en peso) (812 mg, 20,3 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (relación cis/trans 1:5) (**Int III-9**) (5,0 g, 13,5 mmol) en DMF (50 mL) a ta. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, la reacción se extinguió con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL × 4), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10 - 25% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexilo (relación cis/trans 1:5) (2,5 g, 48%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 4.32 - 4.45 (m, 1H), 3.57 - 3.89 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.67 - 1.91 (m, 2H), 1.42 - 1.67 (m, 6H), 1.38 (s, 9H). MS ESI, m/z = 284 [M-Boc+2H]⁺.

Síntesis de los Intermedios Int III-11 e Int III-12: *rac*-(7*R*,8*S*)-7-Metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol y *rac*-(7*S*,8*S*)-7-Metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol



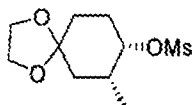
Y Enantiómero



Y Enantiómero

A una solución de 7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (50,0 g, 293,8 mmol) en MeOH (500 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaBH₄ (22,3 g, 587,5 mmol) en porciones durante un período de 20 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 16% de EtOAc en PE) para obtener *rac*-(7*R*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (3,18 g, 6%) y *rac*-(7*S*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (19,00 g, 38%). ***rac*-(7*R*,8*S*)-Isómeros:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.27 (d, 1H), 3.75 - 3.9 (m, 4H), 3.51 - 3.6 (m, 1H), 1.44 - 1.78 (m, 5H), 1.25 - 1.44 (m, 2H), 0.86 (d, 3H). ***rac*-(7*S*,8*S*)-Isómeros:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.45 (d, 1H), 3.75 - 3.89 (m, 4H), 2.89 - 3.05 (m, 1H), 1.27 - 1.77 (m, 6H), 1.19 (t, 1H), 0.90 (d, 3H).

Síntesis del Intermedio Int III-13: metanosulfonato de *rac*-(7*R*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo



And Enantiomer

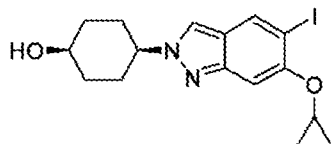
Se adicionó MsCl (1,4 mL, 17,4 mmol) gota a gota a una solución de *rac*-(7*R*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (**Int III-11**) (2,5 g, 14,5 mmol) y TEA (6,1 mL, 43,6 mmol) en DCM (50 mL) durante un período de 30 min a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con salmuera (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 20% de EtOAc en PE) para obtener metanosulfonato de *rac*-(7*R*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo (2,1 g, 58%) como un aceite marrón. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.71 (br. s, 1H), 3.80 - 3.92 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 1.85 - 2.02 (m, 1H), 1.32 - 1.83 (m, 5H), 0.94 (d, 3H).

Síntesis del Intermedio Int IV-1: 4-Metilbencenosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-(6-Ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexilo



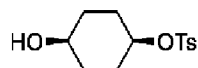
A una solución de TsCl (8,2 g, 43,0 mmol), TEA (8,7 g, 86,1 mmol) y DMAP (591 mg, 4,8 mmol) en DCM (100 mL) se adicionó (1*r*,4*r*)-ciclohexan-1,4-diol (5,0 g, 43,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 20 - 50% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de (1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexilo (2,1 g, 18%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 4.40 - 4.53 (m, 1H), 3.39 - 3.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.60 - 1.83 (m, 4H), 1.32 - 1.60 (m, 2H), 1.13 - 1.32 (m, 2H).

(1*s*,4*s*)-4-(6-Ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (Int IV-1)



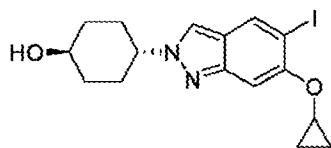
A una solución de 6-ciclopropoxi-5-yodo-1*H*-indazol (**Int I-3**) (300 mg, 1,0 mmol) y KOH (224 mg, 4,0 mmol) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente se adicionó 4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexilo (946 mg, 3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener (1*s*,4*s*)-4-(6-ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (115 mg, 25%) como un sólido amarillo. MS ESI, *m/z* = 399 [M+H]⁺.

Síntesis del Intermedio Int IV-2: 4-Metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-(6-Ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexilo



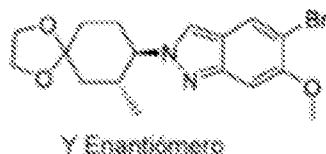
A una solución de (1*s*,4*s*)-ciclohexan-1,4-diol (3,0 g, 25,8 mmol), TEA (5,2 g, 51,7 mmol) y DMAP (316 mg, 2,6 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se adicionó TsCl (5,2 g, 27,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó secuencialmente con HC 0,1*N* (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 60% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexilo (2,2 g, 32%) como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 4.47 - 4.55 (m, 1H), 3.43 - 3.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.60 - 1.78 (m, 2H), 1.35 - 1.60 (m, 6H).

(1*r*,4*r*)-4-(6-Ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (Int IV-2)



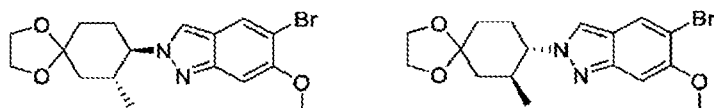
A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexilo (1,3 g, 4,7 mmol) y 6-ciclopropoxi-5-yodo-1*H*-indazol (**Int I-3**) (350 mg, 1,2 mmol) en DMF (20 mL) se adicionó KOH (196 mg, 3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener (1*r*,4*r*)-4-(6-ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (110 mg, 24%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.66 (br. s, 1H), 4.32 - 4.47 (m, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 3.43 - 3.59 (m, 1H), 1.82 - 2.12 (m, 6H), 1.35 - 1.47 (m, 2H), 0.82 - 0.91 (m, 2H), 0.66 - 0.75 (m, 2H). MS ESI, *m/z* = 399 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio Int. IV-3: rac-5-bromo-6-metoxi-2-((7*R*,8*R*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol



A una solución de 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (1,5 g, 6,6 mmol) y KOH (1,5 g, 26,4 mmol) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente se adicionó metanosulfonato de rac-(7R,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo (**Int III-13**) (2,0 g, 8,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con salmuera (150 mL × 4). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener rac-5-bromo-6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol (600 mg, 22%) como un sólido marrón. MS ESI, m/z = 381/383 [M+H]⁺.

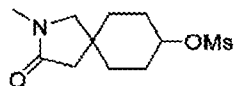
Síntesis de los Intermedios Int IV-4 e Int IV-5: 5-Bromo-6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol y 5-Bromo-6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol



rac-5-Bromo-6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol (**Int IV-3**) (7,3 g, 19,2 mmol) se separó por SFC prep. (Chiralpak® IG, 5 µm 50 × 250 mm; isocrática con 50% de MeOH (0,1% de 2N NH₃-MeOH) en CO₂ (35 °C, 100 bar); 200 mL/min) para obtener 5-bromo-6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol (3,1 g, 43%, 100%ee) y 5-bromo-6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol (3,0 g, 41%, 100%ee), ambos como sólidos grises. La ¹H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.13 (td, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.26 - 2.43 (m, 1H), 2.19 (td, 1H), 1.75 - 1.99 (m, 3H), 1.68 (td, 1H), 1.46 (t, 1H), 0.52 (d, 3H). MS ESI, m/z = 381/383 [M+H]⁺.

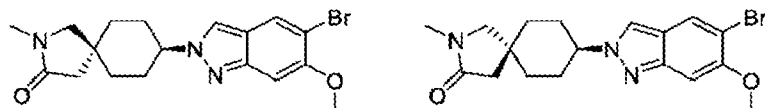
Síntesis de los Intermedios Int IV-6 e Int IV-7: (5s,8s)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona y (5r,8r)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona

Metanosulfonato de 2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-ilo



Se adicionó MsCl (2,0 g, 17,6 mmol) gota a gota a una solución de 8-hidroxi-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (1,9 g, 10,4 mmol) y DIPEA (4,7 g, 36,3 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a ta y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se extinguió con NaHCO₃ semisaturado acuoso enfriado con hielo (30 mL) y se extrajo con DCM (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con DCM) para dar como metanosulfonato de 2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-ilo (3,1 g, 96%) como un aceite naranja.

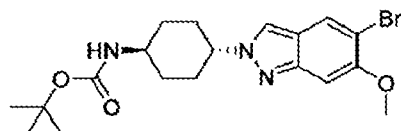
(5s,8s)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (Int IV-6) y (5r,8r)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (Int IV-7)



A una solución de 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (775 mg, 3,4 mmol) y KOH (434 mg, 7,0 mmol) en THF (15 mL) a 75 °C se adicionó metanosulfonato de 2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-ilo (1,3 g, 5,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante la noche. La reacción se enfrió a ta, se extinguió con agua, se extrajo con DCM (40 mL × 4), se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho de intercambio Isolute®SCX2 de 10 g. El cartucho se lavó con DCM/MeOH (1:1) (150 mL) para remover el isómero 1H-indazol no deseado y luego se eluyó con 100 mL de solución 2N NH₃-MeOH/ DCM (1:1) para dar el producto crudo después de la evaporación del disolvente. El residuo marrón se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc y luego con 0 - 2% de solución de NH₃-MeOH 2N en DCM) para dar 8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona. Este material se separó posteriormente mediante SFC prep. quiral (Lux® Cellulose-3, 5 µm 30 mm × 250 mm; isocrática con 20% de EtOH (dietilamina 20 mM) en CO₂ (40 °C, 130 bar); 120 mL/min) para dar como primer isómero de elución (5s,8s)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (153 mg, 3%, 100%ee) y como segundo isómero de elución (5r,8r)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (153 mg, 3%, 99,2%ee).

Isómero (5s,8s): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.26 - 4.36 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.12 - 2.20 (m, 2H), 2.01 - 2.12 (m, 2H), 1.87 - 1.96 (m, 2H), 1.57 - 1.68 (m, 2H). MS ESI, m/z = 392/394 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **(5r,8r)-Isomer:** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.29 - 4.41 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.18 - 2.26 (m, 2H), 1.96 - 2.09 (m, 2H), 1.85 - 1.95 (m, 2H), 1.57 - 1.69 (m, 2H). MS ESI, m/z = 392/394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

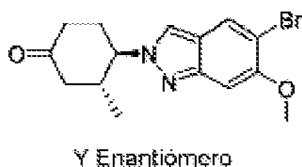
Síntesis del Intermedio Int IV-8: ((1r,4r)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ((1r,4r)-4-aminociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (10,5 g, 49,0 mmol) en *i*-PrOH (200 mL) a temperatura ambiente se adicionó 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (12,7 g, 49,0 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h, seguido de la adición de tri-*n*-butilfosfina (29,7 g, 147,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 13 h. La mezcla se enfrió a *ta* y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 9 - 50% de EtOAc en PE) para obtener ((1r,4r)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (14,2 g, 68%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 424/426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

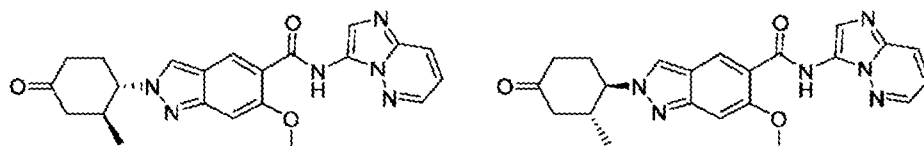
Síntesis de los Intermedios Int V-1 e Int V-2: N-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida y N-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida

rac-(3R,4R)-4-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-metilciclohexan-1-ona



rac-5-bromo-6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol (**Int IV-3**) (400 mg, 1,1 mmol) se adicionó a una solución de 1,2N HCl en THF (5 mL) / agua (5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a *ta* durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 60% de MeCN en agua (0,05% de TFA)) para obtener *rac*-(3R,4R)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-metilciclohexan-1-ona (330 mg, 93%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 337/339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (Int V-1**) y N-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int V-2**)**

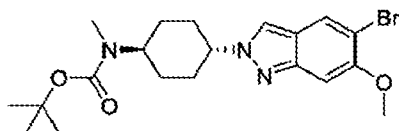


Se agitó una suspensión de *rac*-(3R,4R)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-metilciclohexan-1-ona (330 mg, 1,0 mmol), imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (201 mg, 1,5 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22 mg, 0,1 mmol), dppp (81 mg, 0,2 mmol) y TEA (409 μL , 2,9 mmol) en MeCN (15 mL) bajo atmósfera de CO a 15 atm y 90 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a *ta*, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener *rac*-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. Este material se separó mediante SFC quiral prep. (Chiralpak® AS-H, 5 μm 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 45% de *i*-PrOH (2 mM NH_3 -MeOH) en CO_2 (40 °C, 70 bar); 40 mL/min) para obtener como primer isómero de elución N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (220 mg, 34%, 71,2%*ee*) y como segundo isómero de elución N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (200 mg, 31%, 83,3%*ee*), ambos como sólidos amarillos. La ^1H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (dd,

1H), 8.06 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.61 - 4.76 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.64 - 2.79 (m, 1H), 2.52 - 2.60 (m, 1H), 2.23 - 2.49 (m, 5H), 0.65 (d, 3H). MS ESI, m/z = 419 [M+H]⁺.

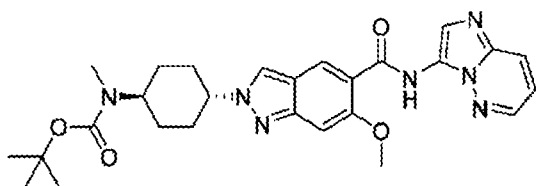
Síntesis del Intermedio Int V-3: *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida

((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de terc-butilo



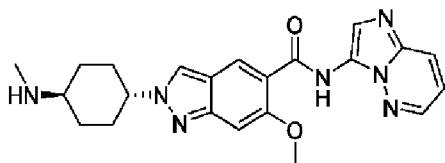
A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (**Int IV-8**) (990 mg, 2,3 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C se adicionó NaH (60% en peso) (1,1 g, 28,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min seguido de la adición de yodometano (662 mg, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h, luego se extinguió con agua (10 mL) y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de NH₄OH)) para obtener ((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 59%) como un sólido negro, que se usó sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 438/440 [M+H]⁺.

((1*r*,4*r*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de terc-butilo



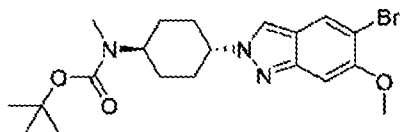
Una suspensión de ((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de *terc*-butilo (380 mg, 0,9 mmol), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (134 mg, 1,0 mmol), Pd(OAc)₂ (44 mg, 0,2 mmol), dppp (165 mg, 0,4 mmol) y TEA (604 µL, 4,3 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 100 °C durante 15 h. Luego, la mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de acetonitrilo en agua (0,05% de NH₄OH)) para obtener ((1*r*,4*r*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de *terc*-butilo (430 mg, 95%) como un sólido rojo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.34 - 4.61 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.79 - 4.04 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.12 - 2.33 (m, 2H), 1.92 - 2.12 (m, 2H), 1.62 - 1.92 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). MS ESI, m/z = 520 [M+H]⁺.

***N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-3**)**

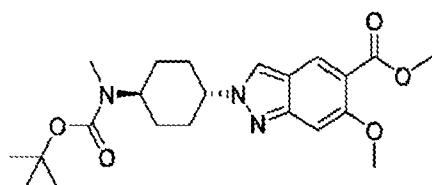


se adicionó ((1*r*,4*r*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (430 mg, 0,8 mmol) en HCl 2*N* en dioxano (12 mL, 24,0 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h y luego se concentró bajo presión reducida para obtener la sal de HCl crudo de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (300 mg), que se usó directamente sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.48 - 4.64 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.01 - 3.22 (m, 1H), 2.54 - 2.59 (m, 3H), 2.12 - 2.29 (m, 4H), 1.85 - 2.12 (m, 2H), 1.47 - 1.73 (m, 2H). MS ESI, m/z = 420 [M+H]⁺.

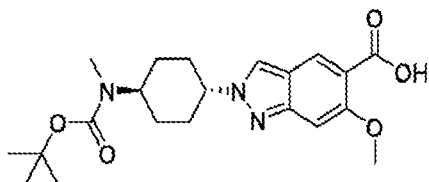
Síntesis del Intermedio Int V-4: 6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida

((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de terc-butilo

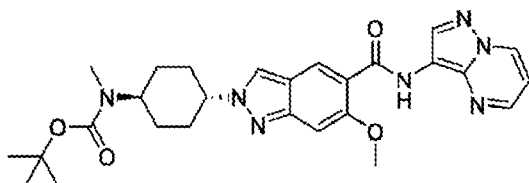
- 5 A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (**Int IV-8**) (4,2 g, 9,9 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaH (60% en peso) (792 mg, 19,8 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta durante 30 min, seguido de la adición de yodometano (1,2 mL, 19,8 mmol). Después de agitar durante 13 h, la reacción se extinguió con agua (150 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua (150 mL) y se secó *in vacuo* para obtener ((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de *terc*-butilo (4,4 g, 100%) como un sólido incoloro. MS ESI, *m/z* = 438/440 [M+H]⁺.

2-((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxilato de metilo

- 15 Una suspensión de ((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de *terc*-butilo (4,3 g, 9,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (714 mg, 1,0 mmol) y TEA (13,6 mL, 97,6 mmol) en MeOH (125 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 30 - 50% de EtOAc en PE) para obtener 2-((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxilato de metilo (3,8 g, 93%) como un sólido amarillo. MS ESI, *m/z* = 418 [M+H]⁺.

Ácido 2-((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-Butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxílico

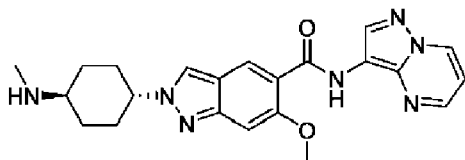
- 25 A una solución de 2-((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxilato de metilo (2,9 g, 6,9 mmol) en MeOH (50 mL) / agua (25 mL) a ta se adicionó NaOH (556 mg, 13,9 mmol). La solución resultante se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se acidificó a pH ~6 con HCl 4*N*. El precipitado se filtró, se lavó con agua (200 mL) y se secó *in vacuo* para obtener ácido 2-((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxílico (2,7 g, 95%) como un sólido amarillo pálido. MS ESI, *m/z* = 404 [M+H]⁺.

((1*r*,4*r*)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de terc-butilo

- 40 A una solución de ácido 2-((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxílico (2,6 g, 6,4 mmol) y DIPEA (3,4 mL, 19,3 mmol) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó HATU (2,9 g, 7,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min, seguido de la adición de la sal de HCl de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (1,4 g, 8,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 13 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se filtró para obtener el sólido crudo. El sólido se lavó con agua (100 mL) y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 -5% de MeOH en DCM) para obtener

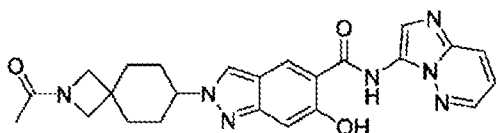
((1*r*,4*r*)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (3,3 g, 99%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 520 $[M+H]^+$.

6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Int V-4)



A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (3,3 g, 6,4 mmol) en DCM (40 mL) a *ta* bajo atmósfera de N_2 se adicionó HCl 4*N* en dioxano (15,9 mL, 63,5 mmol) y la solución resultante se agitó a *ta* durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener la sal de HCl de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (2,9 g) como un sólido amarillo pálido, que se usó directamente sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 420 $[M+H]^+$.

Síntesis del Intermedio Int V-5: 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-hidroxi-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida

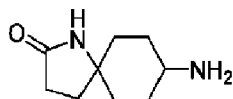


Se adicionó BBr_3 (8,0 mL, 8,3 mmol) gota a gota a 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Ejemplo 21**, ver a continuación) (380 mg, 0,8 mmol) en DCM (15 mL) durante un período de 5 min a 0 °C bajo atmósfera de N_2 y la mezcla resultante se agitó a 40 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a *ta*, se extinguió con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y se diluyó con salmuera (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0% a 25% de MeCN en agua) seguido de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 9% a 10% de MeOH en DCM) para obtener 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-hidroxi-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (170 mg, 46%) como un sólido marrón claro. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) (1:1 mezcla de rotámeros) δ 11.69 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.33 - 4.53 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.83 - 2.12 (m, 6H), 1.76/1.78 (s, 3H) (rotamers), 1.61 - 1.74 (m, 2H). m/z (ESI+), $[M+H]^+$ = 460.

EJEMPLOS

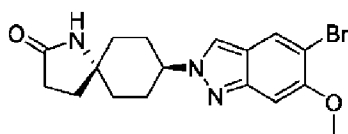
***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*r*,8*r*)-1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 1)**

8-Amino-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona



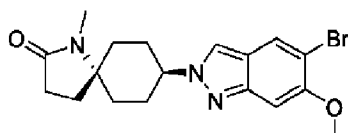
Se mezcló 1-azaespiro[4.5]decan-2,8-diona (1,0 g, 6,0 mmol) con NH_3 4*N* en MeOH (46,0 mL, 0,18 mol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución resultante se adicionó a una suspensión de $NaBH_4$ (256 mg, 6,8 mmol) en THF (20 mL) a -50 °C y se dejó calentar a *ta*. La reacción se extinguió con agua (10 mL) y los disolventes orgánicos se removieron *in vacuo*. Luego, se adicionó una solución acuosa de NaOH 4*M* (40 mL) y cloruro de sodio (10 g). La suspensión resultante se extrajo con DCM (4 × 70 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se removió *in vacuo* para dar 8-amino-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona cruda (0,9 g), que se usó sin purificación adicional.

(5*r*,8*r*)-8-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona



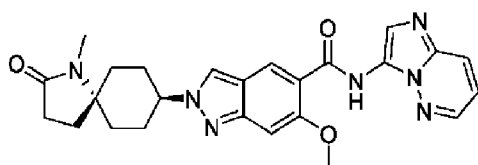
A 8-amino-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona cruda (600 mg) en i-PrOH (25 mL) se adicionó 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (1,1 g, 2,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C. Después de 4 h, se adicionó tri-n-butilfosfina (1,6 mL, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. Luego, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recolectado se lavó con heptano (3 × 10 mL) y se purificó usando cromatografía de intercambio iónico, lavando con 250 mL de DCM/MeOH (1:1) y eluyendo con solución de DCM / 4N NH₃-MeOH (1/1). Luego, el sólido aislado se recrystalizó usando i-PrOH para remover (5s,8s)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona no deseada. El filtrado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 50-100% de EtOAc en heptano, luego EtOAc, seguido de 0-3% de NH₃-MeOH en DCM) para obtener (5r,8r)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (320 mg, 39%). m/z (ESI⁺), [M+H]⁺ = 378/380.

(5r,8r)-8-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona



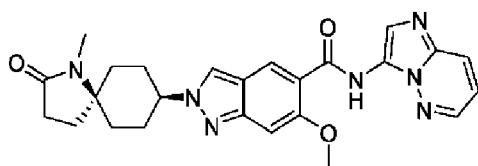
A una solución agitada de (5r,8r)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (310 mg, 0,7 mmol) en DMF (5 mL) / THF (5 mL) se adicionó NaH (60% en peso) (93 mg, 2,1 mmol) a 0 °C. Después de 20 min, se adicionó lentamente yoduro de metilo (130 µL, 2,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua helada (250 mL) y se extrajo con DCM (4 × 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con DCM (300 mL), EtOAc (2 L), luego con 2% de NH₃-MeOH en DCM (150 mL)) para dar (5r,8r)-8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (225 mg, 78%) como un sólido beige. m/z (ESI⁺), [M+H]⁺ = 392/394.

N-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5r,8r)-1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 1)



Se adicionó ácido metildifenilsilanocarboxílico (193 mg, 0,8 mmol) y KF (46 mg, 0,8 mmol) a la cámara A de un reactor de gas COWare seco y enjuagado con N₂. Se adicionaron (5r,8r)-8-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (116 mg, 0,3 mmol), imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (121 mg, 0,9 mmol), dppp (41 mg, 0,1 mmol), Pd(OAc)₂ (27 mg, 0,1 mmol) y TEA (223 µL, 1,6 mmol) en MeCN anhidro desgasificado (2 mL) a la cámara B. Luego, se adicionó DMSO (350 µL) a la cámara A y la cámara B se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción en la cámara B se extinguió con NaHCO₃ saturado, el disolvente se removió *in vacuo*, y el residuo resultante se purificó usando cromatografía de intercambio iónico, lavando con DCM/MeOH (1/1; 200 mL), y eluyendo con 4N NH₃ en MeOH (200 mL). El sólido marrón oscuro resultante se purificó adicionalmente usando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc (2 L) y luego con 0-3% de NH₃-MeOH en DCM) para dar un sólido amarillo anaranjado. El sólido de color amarillo anaranjado se trituró con EtOAc (20 mL) para dar un sólido de color amarillo brillante, que se suspendió en i-PrOH (3 mL) durante la noche. La solución de suspensión se filtró y el precipitado recolectado se lavó con i-PrOH (4 × 500 µL) y pentano (3 × 1 mL) para dar N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5r,8r)-1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxamida (93 mg, 74%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.49 - 4.61 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.07 - 2.18 (m, 4H), 1.94-2.03 (m, 4H), 1.53 - 1.59 (m, 2H). m/z (ESI⁺), [M+H]⁺ = 474.

N-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5s,8s)-1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 2)



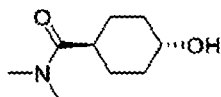
A 4-metilbencenosulfonato de 1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo (**Int III-1**) (1,4 g, 4,2 mmol) se adicionó DMF (15 mL), *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-1**) (1,3 g, 4,2 mmol) y KOH (466 mg, 8,3 mmol). La solución resultante se agitó a 100 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se purificó directamente usando cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0% a 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) seguido de HPLC quiral (CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 mm, 5

7]

m; Fase móvil A: MTBE (NH₃ 2 mM en MeOH); Fase móvil B: *i*-PrOH; gradiente: isocrático 50% B durante 21,5 min; velocidad de flujo: 20 mL/min) para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*s*,8*s*)-1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (28,0 mg, 1%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 4.71 - 4.79 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.07 - 2.33 (m, 6H), 1.45 - 1.55 (m, 2H). m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 474.

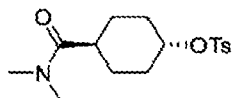
2-((1*s*,4*s*)-4-(Dimetilcarbamoil)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 3)

(1*r*,4*r*)-4-Hidroxi-*N,N*-dimetilciclohexan-1-carboxamida



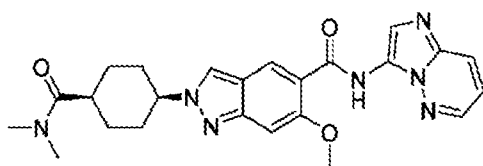
Se adicionó HATU (9,5 g, 25,0 mmol) a ácido (1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexan-1-carboxílico (3,0 g, 20,8 mmol), clorhidrato de dimetilamina (5,1 g, 62,5 mmol) y DIPEA (14,5 mL, 83,0 mmol) en DCM (30 mL) durante un período de 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Después de agitar la mezcla resultante durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se removió *in vacuo*. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en PE) para obtener (1*r*,4*r*)-4-hidroxi-*N,N*-dimetilciclohexan-1-carboxamida cruda (2,1 g), que se usó sin purificación adicional. m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 172.

4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo



Se adicionó TsCl (8,4 g, 44,1 mmol) gota a gota a TEA (7,3 mL, 52,4 mmol), DMAP (214 mg, 1,8 mmol) y (1*r*,4*r*)-4-hidroxi-*N,N*-dimetilciclohexan-1-carboxamida cruda (2 g) en DCM (20 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ y la solución resultante se agitó a ta. Después de 11 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL), se extrajo con DCM (3 × 10 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se removió *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10% a 20% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo cruda (2,1 g), que se usó sin purificación adicional. m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 326.

2-((1*s*,4*s*)-4-(Dimetilcarbamoil)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 3)

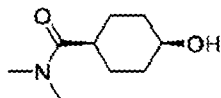


Se adicionó KOH (218 mg, 3,9 mmol) a 4-metilbencenosulfonato de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-1**) (300 mg, 1,0 mmol) y (1*r*,4*r*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo cruda (950 mg) en

DMF (6 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ y la solución resultante se agitó a 100 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 10% a 60% de MeCN en agua (0,5% de FA)), seguido de HPLC (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 mm×150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de FA); fase móvil B: MeCN; gradiente: 15% a 27% de B en 7 min, luego 27% de B durante 2 min, velocidad de flujo: 60 mL/min) para obtener 2-((1*s*,4*s*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (40 mg, 9%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (t, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.56 - 4.65 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.85 - 2.97 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.94 - 2.04 (m, 3H), 1.59 - 1.81 (m, 6H). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 462.

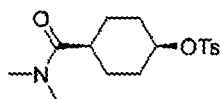
2-((1*r*,4*r*)-4-(Dimetilcarbamoil)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 4)

(1*s*,4*s*)-4-Hidroxi-*N,N*-dimetilciclohexanocarboxamida



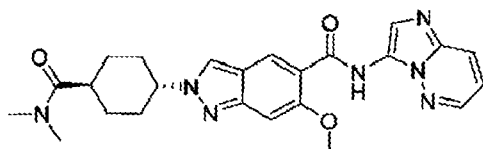
Se adicionó HATU (9,5 g, 24,9 mmol) a una solución de DIPEA (14,5 mL, 83,2 mmol), dimetilamina × HCl (5,1 g, 62,4 mmol) y ácido (1*s*,4*s*)-4-hidroxyciclohexanocarboxílico (3,0 g, 20,8 mmol) en DCM (30 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con DCM (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en PE) para obtener (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-*N,N*-dimetilciclohexanocarboxamida cruda (3,5 g) como un aceite amarillo.

4-metilbencenosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo



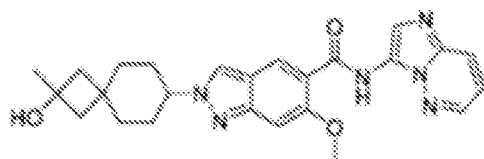
Se adicionó TEA (7,3 mL, 52,6 mmol) a DMAP (214 mg, 1,8 mmol), (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-*N,N*-dimetilciclohexanocarboxamida (3,0 g, 17,0 mmol) y TsCl (6,7 g, 35 mmol) en DCM (30 mL) durante un período de 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo (2,1 g, 37%) como un aceite amarillo. *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 326.

2-((1*r*,4*r*)-4-(Dimetilcarbamoil)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 4)

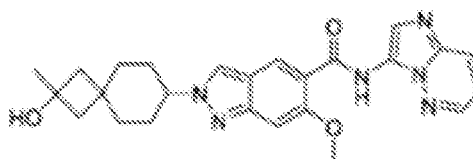


Se adicionó KOH (80 mg, 1,4 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo (348 mg, 1,1 mmol) y *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-1**) (110 mg, 0,4 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 12 h y se enfrió a ta antes de que la mezcla se vertiera en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en PE), seguido de HPLC prep. (columna Xselect CSH Fluoro fenilo OBD, sílice de 5 µm, 30×150 mm, fase móvil A: Agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 20% B a 30% B en 7 min) para obtener 2-((1*r*,4*r*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (10 mg, 17%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.61 - 8.67 (m, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.14 - 8.18 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 4.48 - 4.54 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.16 - 2.20 (m, 2H), 1.99 - 2.05 (m, 2H), 1.84 - 1.88 (m, 2H), 1.58 - 1.65 (m, 2H). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 462.

2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 5) e Isómero 2 (Ejemplo 6)



ISÓMERO 1

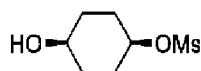


ISÓMERO 2

Se adicionó Cs_2CO_3 (793 mg, 2,4 mmol) a *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-1**) (300 mg, 1,0 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-ilo (**Int III-3**) (631 mg, 2,0 mmol) en DMF (15 mL) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C bajo atmósfera de N_2 . Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía flash C18 (eluyendo con 0% a 100% de MeCN en agua (0,5% de FA)) seguido de dos preparaciones Purificaciones por HPLC ((1^{er} HPLC prep. XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 μm ; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mM + 0,1% de NH_4OH); Fase móvil B: MeCN; gradiente: 28% B a 48% B en 7 min; velocidad de flujo: 60 mL/min.) (2^a HPLC prep. Chiralpak ID-2, 2×25 cm, 5 μm ; Fase móvil A: MTBE (0,1% de 2N $\text{NH}_3\text{-MeOH}$); Fase móvil B: MeOH; gradiente: isocrático 50% B en 14 min; velocidad de flujo: 16 mL/min.)) para obtener 2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (25 mg, 6%, 100%ee) y 2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (23 mg, 5%, 99,5%ee), ambos como sólidos amarillos. La ^1H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.33 - 4.52 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.71 - 2.05 (m, 10H), 1.43 - 1.61 (m, 2H), 1.26 (s, 3H). m/z (ESI+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461$.

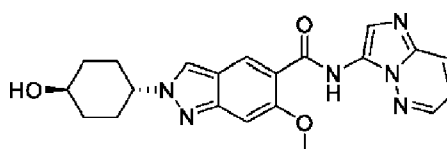
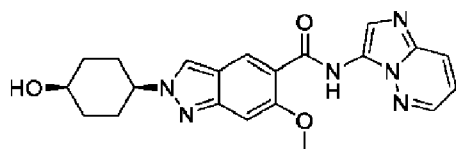
2-((1*s*,4*s*)-4-hidrox ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 7) y 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 8)

(1*s*,4*s*)-4-Hidrox ciclohexil metanosulfonato



Se adicionó MsCl (1,9 mL, 23,7 mmol) a una solución de (1*s*,4*s*)-ciclohexan-1,4-diol (2,5 g, 21,5 mmol) y TEA (6,0 mL, 43,0 mmol) en DCM (200 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL), la capa acuosa se extrajo con DCM (1 × 20 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc 50% a 100%) para obtener metanosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-hidrox ciclohexilo crudo (2,9 g) como un sólido incoloro.

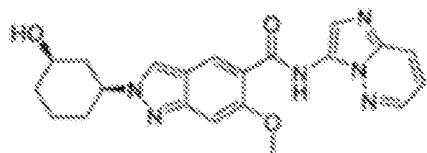
2-((1*s*,4*s*)-4-Hidrox ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 7) y 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 8)



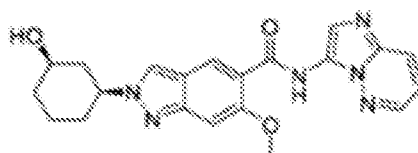
Se adicionó Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,7 mmol) a una solución de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-1**) (350 mg, 1,1 mmol) y metanosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-hidrox ciclohexilo crudo (1,3 g) en DMF (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 a 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener una mezcla de isómeros *trans* y *cis* de 2-(4-hidrox ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido. Este material se separó mediante SFC prep. (CHIRALPAK IH, 2,0×25cm, 5 μm ; fase móvil A: CO_2 , fase móvil B: EtOH (8 mmol/L $\text{NH}_3\text{-MeOH}$); velocidad de flujo: 40 mL/min; gradiente: 40% B) para obtener la primera 2-((1*s*,4*s*)-4-hidrox ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (4 mg, 1%), y la segunda 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (12 mg, 3%), ambas en forma de sólidos de color amarillo claro. **Isómero (1*s*,4*s*):** ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.49 - 8.70 (m, 3H), 8.13 - 8.20 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.17 -

7.31 (m, 2H), 4.39 - 4.62 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.85 - 3.92 (m, 1H), 2.21 - 2.38 (m, 2H), 1.56 - 1.98 (m, 6H). m/z (ESI+) [M+H]⁺ = 407. **(1*r*,4*r*)-Isómero:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.61 - 8.67 (m, 1H), 8.55 - 8.60 (m, 2H), 8.12 - 8.19 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 4.70 - 4.78 (m, 1H), 4.41 - 4.53 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.72 - 3.47 (m, 1H), 1.88 - 2.18 (m, 6H), 1.39-1.49 (m, 2H). m/z (ESI+) [M+H]⁺

5 ***rel*-2-((1*S*,3*R*)-3-hidrox ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 9) e Isómero 2 (Ejemplo 10)**



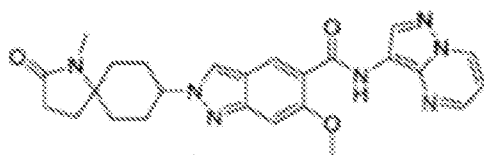
○ Enantiómero
ISÓMERO 1



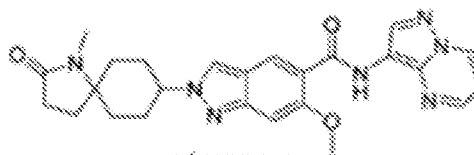
○ Enantiómero
ISÓMERO 2

10 A 4-metilbencenosulfonato de rac-(1*R*,3*R*)-3-hidrox ciclohexilo (**Int III-7**) (351 mg, 1,3 mmol) y Cs₂CO₃ (423 mg, 1,3 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-1**) (400 mg, 1,3 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se agitó a 90 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se sometió directamente a cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0% a 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) seguido de HPLC prep. (XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 μm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0,1% de NH₄OH); fase móvil B: MeCN; gradiente: 16% B a 36% B en 7 min; velocidad de flujo: 60 mL/min) y preparación quiral. HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6×100 mm, 3 μm; Fase móvil A: (MTBE +0,5% de NH₃ 2N en MeOH), Fase móvil B: *i*-PrOH; gradiente: isocrático 30% B en 25 min; velocidad de flujo: 18 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*S*,3*R*)-3-hidrox ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (16 mg, 3%, 99%*ee*) y *rel*-2-((1*S*,3*R*)-3-hidrox ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (17 mg, 3%, 98,7%*ee*), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.46 - 4.57 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.56 - 3.67 (m, 1H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.95 (m, 4H), 1.39 - 1.48 (m, 1H), 1.12 - 1.26 (m, 1H). m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 407. **Isómero 2:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.46 - 4.57 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.55 - 3.67 (m, 1H), 2.25 - 2.37 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.65 - 1.95 (m, 4H), 1.32 - 1.53 (m, 1H), 1.12 - 1.26 (m, 1H). m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 407.

30 **6-Metoxi-2-(1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 11) e Isómero 2 (Ejemplo 12)**



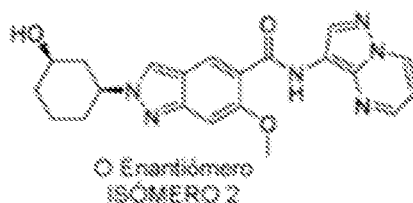
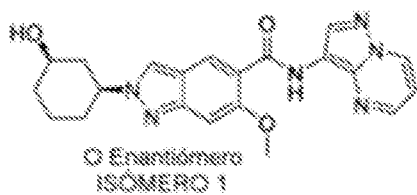
ISÓMERO 1



ISÓMERO 2

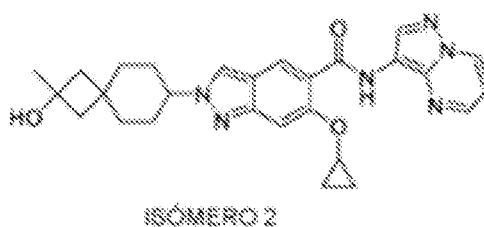
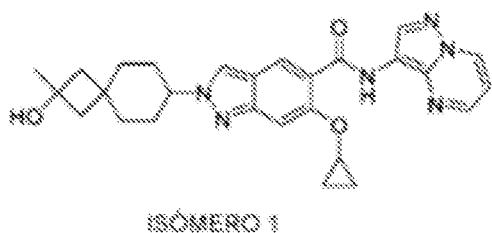
35 A una solución de 6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-2**) (450 mg, 1,5 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo (**Int III-1**) (985 mg, 2,9 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se purificó directamente mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 0 - 40% de MeCN en agua (0,5% de FA)) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® Shield RP18 OBD, 5 μm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 22 - 32% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 9 min; 60 mL/min) para obtener 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. El sólido se separó mediante HPLC prep. quiral (YMC Chiral ART Cellulose-SB 5 μm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de hexano/DCM (75/25, 0,5% de 2M NH₃-MeOH) en MeOH en 9 min; 20 mL/min) para obtener 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (55 mg, 8%, 100%*ee*) y 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (32 mg, 5%, 99,8%*ee*). **Isómero 1:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3 : 7 mezcla de rotámeros) δ 10.32 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (br. s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.46/8.45 (s, 1H) (rotamers), 8.16 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.70 - 4.80 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 1.92 - 2.21 (m, 8H), 1.51 - 1.61 (m, 2H). m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 474. **Isómero 2:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (1 : 7 mezcla de rotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.49/8.48 (s, 1H) (rotamers), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.48 - 4.60 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 4H), 1.93 - 2.04 (m, 4H), 1.52 - 1.60 (m, 2H). m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 474.

rel-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida -
Isómero 1 (Ejemplo 13) e Isómero 2 (Ejemplo 14)



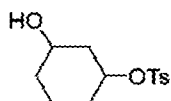
Se adicionó 6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-2**) (400 mg, 1,3 mmol) a una suspensión de Cs₂CO₃ (1,3 g, 3,9 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de rac-(1R,3R)-3-hidroxiciclohexilo (**Int III-7**) (702 mg, 2,6 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se concentró y se purificó directamente primero mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 a 100% de MeCN en agua(0,05% de NH₄OH)), luego mediante HPLC prep. (XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; fase móvil A: Agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0,1% de NH₄OH) Fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 21% B a 30% B en 7 min) para obtener los regioisómeros deseados *rac*-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. Este material se separó mediante HPLC prep. (columna QUIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 cm, 5 µm; fase móvil A: MTBE (0,5% de 2N NH₃-MeOH), Fase móvil B: *i*-PrOH; velocidad de flujo: 20 mL/min; isocrático 50% B en 14 min) para obtener *rel*-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (26 mg, 5%, 99%ee) y *rel*-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (26 mg, 5%, 99%ee), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.05 - 9.12 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 1H), 4.82 - 4.86 (m, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.55 - 3.67 (m, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.00 - 2.11 (m, 1H), 1.68 - 1.95 (m, 4H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.13-1.26 (m, 1H). *m/z*(ES+), [M+H]⁺=407. **Isómero 2**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.05 - 9.10 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 - 8.56 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.56 - 3.67 (m, 1H), 2.28 - 2.32 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.92 (m, 1H), 1.67 - 1.87 (m, 3H), 1.36 - 1.50 (m, 1H), 1.12 - 1.26 (m, 1H). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 407.

6-Ciclopropoxi-2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 15) e Isómero 2 (Ejemplo 16)

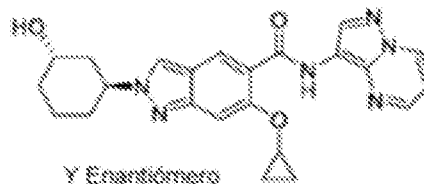
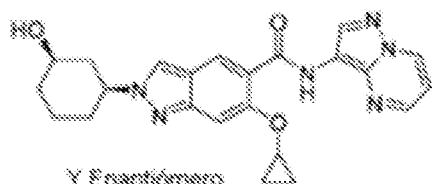


A una solución de 6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-3**) (330 mg, 1,0 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-ilo (**Int III-3**) (480 mg, 1,5 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente se adicionó Cs₂CO₃ (643 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 5 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a ta y se purificó directamente mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 0-100% de MeCN en agua (0,5% de FA)) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters XBridge BEH C18 OBD, 5 µm, 30 × 150 mm; gradiente de elución con 35 - 55% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. Este material se separó mediante HPLC quiral prep. (Chiralpak® IE 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de hexano/DCM (75/25, NH₃-MeOH 10 mM) en MeOH; 20 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (37 mg, 9%, 100%ee) y 6-ciclopropoxi-2-(2-hidroxi-2-metilespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (38 mg, 9%, 95,8%ee), ambos como sólidos amarillos. La ¹H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 - 8.63 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.34 - 4.49 (m, 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 1.67 - 2.08 (m, 10H), 1.37 - 1.67 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.03 - 1.12 (m, 2H), 0.92 - 1.03 (m, 2H). MS ESI, *m/z* = 487 [M+H]⁺.

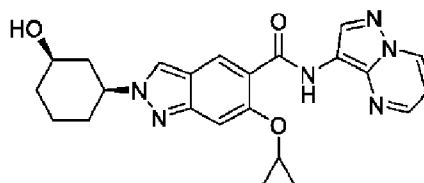
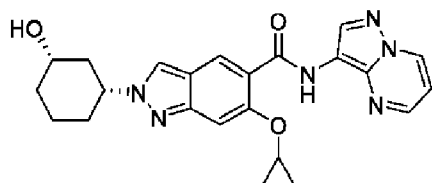
6-Ciclopropoxi-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 17) y 6-Ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 18)

rel-6-Ciclopropoxi-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 19) e Isómero 2 (Ejemplo 20)**4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxiciclohexilo**

Se adicionó lentamente TsCl (17,2 g, 90,4 mmol) a una solución de ciclohexan-1,3-diol (10,0 g, 86,1 mmol), DMAP (1,1 g, 8,6 mmol) y TEA (36,0 mL, 258,3 mmol) en DCM (100 mL) durante un período de 5 min a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se extinguió con salmuera (100 mL), se extrajo con DCM (100 mL × 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 25 - 30% de EtOAc en PE) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxiciclohexilo (8,0 g, 34%) como un aceite amarillo. MS ESI, m/z = 271 [M+H]⁺.

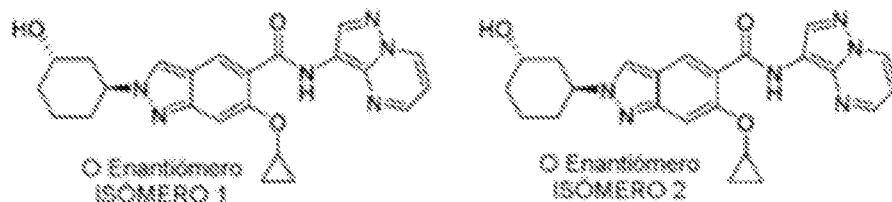
rac-6-Ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida y rac-6-Ciclopropoxi-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

A una solución de 6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-3**) (500 mg, 1,5 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxiciclohexilo (1,2 g, 4,5 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente se adicionó Cs₂CO₃ (1,5 g, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,5% de FA)) seguido de HPLC prep. (Waters XBridge BEH OBD C18, 5 µm 30 mm × 150 mm; gradiente de elución con 24 - 34% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH); 60 mL/min) para obtener rac-6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (31 mg, 5%) y rac-6-ciclopropoxi-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (110 mg, 17%), ambos como sólidos amarillos.

6-Ciclopropoxi-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 17) y 6-Ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 18)

rac-6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (31 mg, 0,1 mmol) se separó por HPLC quiral prep. (Chiralpak® ID, 5 µm 30 × 250 mm; isocrática con 80% de hexano/DCM (75/25, 10 mM NH₃-MeOH) en EtOH en 30 min; 45 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (6 mg, 20%, 99,9%ee) y 6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (10 mg, 33%, 99,5%ee), ambos como sólidos amarillos. **Isómero (1R,3S):** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.45 - 4.62 (m, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 3.53 - 3.69 (m, 1H), 2.24 - 2.29 (m, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 1.69 - 1.96 (m, 4H), 1.31 - 1.53 (m, 1H), 1.10 - 1.31 (m, 1H), 0.93 - 1.10 (m, 4H). MS ESI, m/z = 433 [M+H]⁺. **(1S,3R)-Isómero:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 - 8.58 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.43 - 4.60 (m, 1H), 4.16 - 4.28 (m, 1H), 3.54 - 3.68 (m, 1H), 2.24 - 2.38 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 1H), 1.64 - 1.98 (m, 4H), 1.30 - 1.54 (m, 1H), 1.12 - 1.30 (m, 1H), 0.89 - 1.12 (m, 4H). MS ESI, m/z = 433 [M+H]⁺.

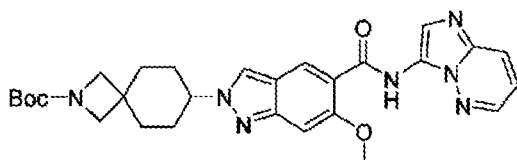
rel-6-Ciclopropoxi-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 19) e Isómero 2 (Ejemplo 20)



rac-6-Ciclopropoxi-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (110 mg, 0,3 mmol) se separó mediante HPLC quiral prep. (YMC Chiral ART Cellulose-SB 5 μ m 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 90% de hexano/DCM (75/25, 10 mM NH_3 -MeOH) en EtOH dentro de 17 min; 20 mL/min) para obtener *rel*-6-ciclopropoxi-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (37 mg, 34%, 100%ee) y *rel*-6-ciclopropoxi-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (22 mg, 20%, 98%ee)- Isómero 2, ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.74 - 4.88 (m, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.17 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 2.00 - 2.16 (m, 3H), 1.75 - 2.00 (m, 2H), 1.53 - 1.75 (m, 2H), 1.42 - 1.53 (m, 1H), 0.94 - 1.12 (m, 4H). MS ESI, m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Isómero 2:** ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.70 - 4.88 (m, 1H), 4.16 - 4.26 (m, 1H), 4.08 - 4.16 (m, 1H), 1.99 - 2.17 (m, 3H), 1.76 - 1.99 (m, 2H), 1.56 - 1.76 (m, 2H), 1.38 - 1.56 (m, 1H), 0.93 - 1.12 (m, 4H). MS ESI, m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

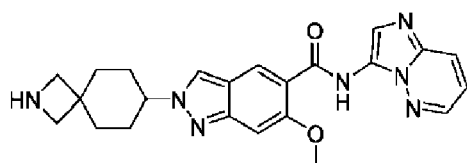
2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 21)

7-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-Butilo



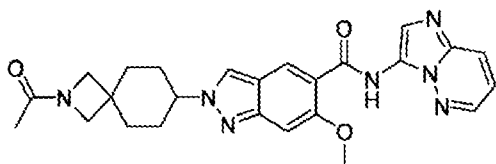
A 7-((metilsulfonyl)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo crudo (**Int III-2**) (1,5 g, 4,5 mmol) y *N*-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-1**) (700 mg, 2,3 mmol) en DMF (20 mL) se adicionó KOH (255 mg, 4,5 mmol) durante un período de 2 min a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se removió *in vacuo* para obtener un sólido amarillo. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 a 80% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener 7-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo crudo (280 mg), que se usó sin purificación adicional.

***N*-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2H-indazol-5-carboxamida**



A 7-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo crudo (280 mg) en DCM (4 mL) se adicionó TFA (1,0 mL, 13,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de 2 h, el disolvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 a 80% de MeCN en agua (5% de NH_4OH)) para obtener *N*-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2H-indazol-5-carboxamida (60 mg, 26%) como un sólido amarillo. m/z (ESI $^+$), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 432.

2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 21)



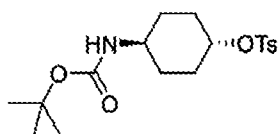
A *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2H-indazol-5-carboxamida (350 mg, 0,8 mmol) y TEA (452

7)

L, 3,2 mmol) en DCM (1 mL) se adicionó anhídrido acético (0,2 mL, 1,6 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 1 h antes de remover el disolvente *in vacuo* para obtener un sólido amarillo. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 60% a 70% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (400 mg, 99%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) (1:1 mezcla de rotámeros) δ 8.69 (s, 1H), 8.55 - 8.58 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.52 - 4.55 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 1.95 - 2.28 (m, 6H), 1.89/1.91 (s, 3H) (rotamers), 1.74 - 1.87 (m, 2H). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 474.

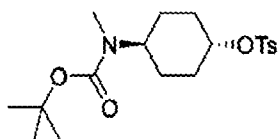
***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 22)**

4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo



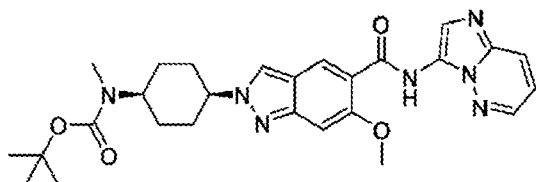
Se adicionó TsCl (5,3 g, 27,8 mmol) a ((1*r*,4*r*)-4-hidrociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (5,0 g, 23,2 mmol) y TEA (6,5 mL, 46,6 mmol) en DCM (30 mL) durante un período de 5 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 × 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se removió *in vacuo*. El aceite rojo resultante se disolvió en DCM (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de sílice. La almohadilla de sílice se lavó con DCM (500 mL) y el disolvente se removió *in vacuo* para obtener 4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo crudo (4,5 g), que se usó sin purificación adicional.

4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexilo



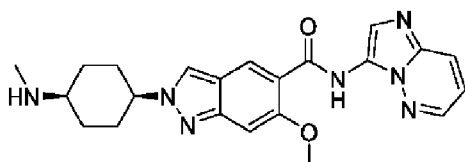
A 4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo crudo (4,5 g) y NaH (60% en peso) (731 mg, 18,3 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó yodometano (6,9 g, 48,6 mmol) gota a gota a ta, la mezcla resultante se agitó a 60 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se extinguió con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se removió *in vacuo*. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 30% a 60% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener 4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexilo crudo (2,4 g), que se usó sin purificación adicional.

((1*s*,4*s*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de *tert*-butilo



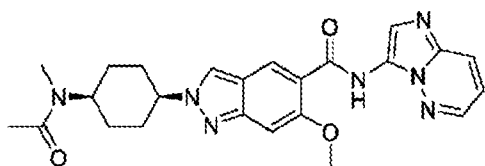
A 4-metilbencenosulfonato de (1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexilo crudo (2,4 g) y KOH (182 mg, 3,2 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-1**) (500 mg, 1,6 mmol) y la solución resultante se agitó a 100 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y se purificó directamente usando cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 20% a 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener ((1*s*,4*s*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de *tert*-butilo crudo (0,6 g). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 520.

***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida**



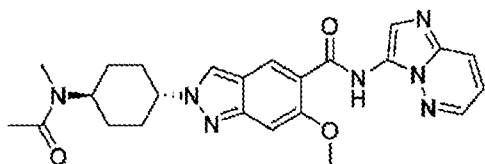
A ((1*s*,4*s*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de *tert*-butilo crudo (0,6 g) en 1,4-dioxano (6 mL) se adicionó solución de HCl (12*N*, 1 mL, 12,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de 2 h, el disolvente se removió *in vacuo* para obtener la sal de HCl cruda de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (0,5 g), que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 420.

***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 22)**



A la sal de HCl cruda de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (0,5 g) se le adicionó anhídrido acético (0,2 mL, 1,7 mmol) y TEA (0,6 mL, 4,4 mmol) en DCM (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 min, se adicionó anhídrido acético adicional (0,2 mL, 1,7 mmol) y se continuó agitando durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se extinguió con agua (5 mL) y el disolvente se removió *in vacuo*. El residuo resultante se purificó usando HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18, 30×250, 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% de NH₄OH); Fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 27% B a 47% B en 7 min) para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (21,5 mg, 4%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (1:2 mezcla de rotámeros) δ 11.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.75 - 3.86 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.63 - 1.88 (m, 3H), 1.52 - 1.63 (m, 1H), 1.38 - 1.47 (m, 1H). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 462.

***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 23)**

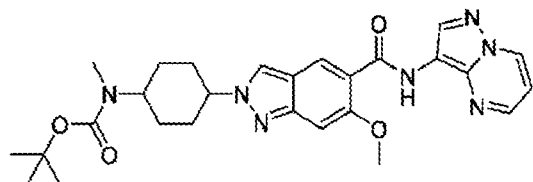


La sal de HCl cruda de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-3**) (390 mg) se adicionó a TEA (477 μL, 3,4 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla resultante durante 5 min, se adicionó anhídrido acético (121 μL, 1,3 mmol). La agitación se continuó durante 1 h antes de que la reacción se inactivara con agua (5 mL) y se concentrara para dar el producto crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18, 30×250, 5 μm; fase móvil A: Agua (0,05% de NH₄OH), fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 27% B a 47% B en 7 min) para dar *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (62 mg, 16%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) (2 : 3 mezcla de rotámeros) δ 8.69 - 8.73 (m, 1H), 8.55 - 8.61 (m, 1H), 8.45 - 8.49 (m, 1H), 8.13 (m, 1H),

7.99 - 8.06 (m, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.45 - 4.62/3.87 - 3.97 (m, 2H) (rotamers), 4.22/4.21 (s, 3H) (rotamers), 2.99/2.88 (s, 3H) (rotamers), 2.30 - 2.40 (m, 2H), 2.06 - 2.25 (m, 5H), 1.81 - 2.01 (m, 4H).

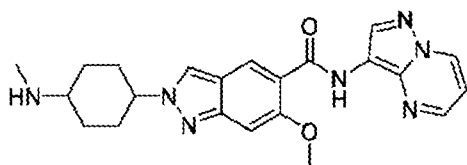
6-Metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 24) y 6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 25)

4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil(metil)carbamato de terc-butilo



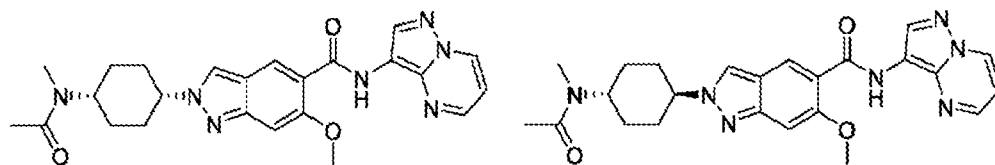
Se adicionó Cs₂CO₃ (3,2 g, 9,7 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexilo (relación *cis/trans* 1:5) (**Int III-10**) (2,5 g, 6,5 mmol) y 6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-2**) (1,0 g, 3,2 mmol) en DMF (40 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 4 h, se dejó enfriar a ta y se purificó directamente primero mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 a 70% de MeCN en agua), seguido de HPLC prep. (columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 μm; fase móvil A: Agua(NH₄HCO₃ 10 mM + 0,1% de NH₄OH), fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 40% B a 60% B en 7 min) para obtener 4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil(metil)carbamato de terc-butilo (270 mg, 16%, relación *cis/trans* 5:1) como un sólido amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 520.

6-Metoxi-2-(4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida



Se adicionó TFA (2 mL, 3,0 mmol) a (4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil(metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,3 mmol; relación *cis/trans* 5:1) en DCM (4 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se removió bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc y se basificó con NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 × 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener la sal de TFA de 6-metoxi-2-(4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (120 mg, 99%; relación *cis/trans* 5:1). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 420.

6-Metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 24) y 6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 25)

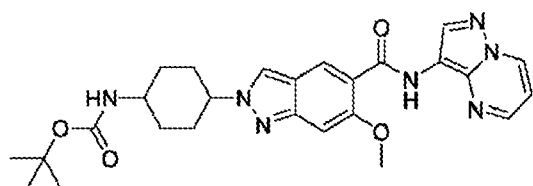


Se adicionó anhídrido acético (58 mg, 0,6 mmol) a una solución de TEA (120 μL, 1,1 mmol) y la sal de TFA de 6-metoxi-2-(4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (120 mg, 0,3 mmol) (relación *cis/trans* 5:1) en DCM (3 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó primero mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 0 a 70% de MeCN en agua), luego mediante HPLC prep. (columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 μm; fase móvil A: agua(10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH), fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 16% B a 36% B en 7 min) para obtener 6-metoxi-2-(4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (relación *cis/trans* 5:1) como un sólido naranja. Los dos isómeros se separaron mediante HPLC prep. quiral (columna QUIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 cm, 5 μm; gradiente de elución 50% de MTBE (0,5% de 2N NH₃-MeOH) en EtOH; velocidad de flujo: 20 mL/min; durante 13 min) para obtener como primer isómero de

elución 6-metoxi-2-((1s,4s)-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (90 mg, 68%, 100%ee) y como segundo isómero de elución 6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (20 mg, 15%, 100%ee), ambos como un sólido amarillo. **(1s,4s)-Isómero:** ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (1 : 1 mezcla de rotámeros) δ 10.37 (s, 1H), 9.05 - 9.12 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 - 8.57 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.39 - 4.54/3.74 - 3.88 (m, 1H) (rotamers), 4.08 (s, 3H), 2.54 - 2.72 (m, 5H), 1.92 - 2.20 (m, 5H), 1.52 - 1.90 (m, 3H), 1.38 - 1.50 (m, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462$. **(1r,4r)-Isómero:** ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (1 : 1 mezcla de rotámeros) δ 10.36 (s, 1H), 9.01 - 9.11 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 - 8.63 (m, 2H), 8.46 - 8.49 (m, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 6.99 - 7.09 (m, 1H), 4.36 - 4.59/3.70 - 3.90 (m, 3H) (rotamers), 4.07 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.31 - 1.93 (m, 7H), 1.59 - 1.92 (m, 4H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462$.

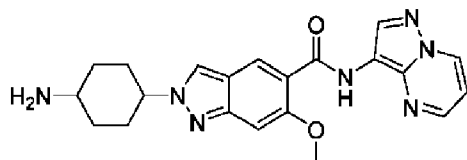
2-((1r,4r)-4-(Ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 26) y 2-((1s,4s)-4-(Ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 27)

(4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



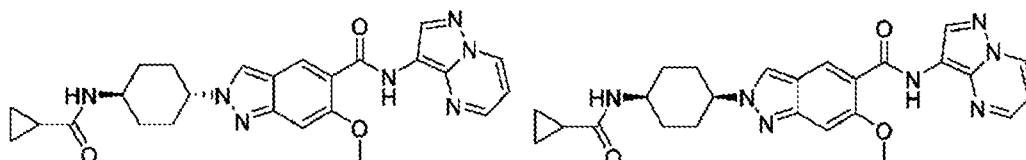
A una suspensión de 6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-2**) (500 mg, 1,6 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (relación cis/trans 1:5) (**Int III-9**) (1,5 g, 4,1 mmol) en DMF (15 mL) bajo atmósfera de N_2 se adicionó Cs_2CO_3 (1,6 g, 4,9 mmol) a ta durante un período de 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (1% de NH_4OH)) para obtener (4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (relación cis/trans 7:1) (280 mg, 34%) como un sólido amarillo. MS ESI, $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-aminociclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de (4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (relación cis/trans 7:1) (280 mg, 0,6 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se adicionó HCl 4N en dioxano (1,4 mL, 5,6 mmol) gota a gota durante un período de 2 min bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de que se concentrara bajo presión reducida para obtener la sal de HCl crudo de 2-(4-aminociclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (relación cis/trans 7:1) (270 mg, ~90% en peso), que se usó sin purificación adicional. MS ESI, $m/z = 406$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-((1r,4r)-4-(Ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 26) y 2-((1s,4s)-4-(Ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 27)



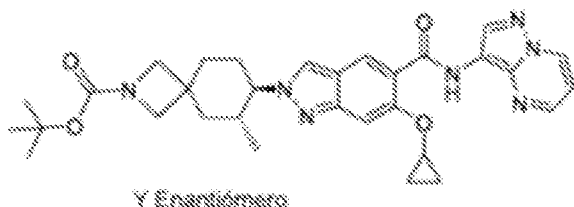
A una solución de la sal de HCl crudo de 2-(4-aminociclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (relación cis/trans 7:1) (90% en peso) (270 mg) y TEA (250 μL , 1,8 mmol) en DCM (4 mL) se adicionó lentamente cloruro de 4-bromobutanoilo (227 mg, 1,2 mmol) a ta durante un período de 2 min bajo atmósfera de N_2 y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 90% de MeCN en agua (0,5% de FA)) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® Shield RP18 OBD, 5 μm 30×150 mm; gradiente de elución con 26 - 34% de MeCN

en agua (0,05% de NH_4OH) en 8 min; 60 mL/min) para obtener 2-((1*r*,4*r*)-4-(ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (8 mg, 3%), después de que este material se purificó nuevamente mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5 μm 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 35 - 50% de MeCN en agua (10 mM NH_4HCO_3 y 0,1% de NH_4OH) en 7 min; 60 mL/min), y 2-((1*s*,4*s*)-4-(ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (52 mg, 20%), ambos como sólidos amarillos. **Isómero (1*r*,4*r*):** ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 - 8.59 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.42 - 4.56 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.60 - 3.74 (m, 1H), 2.10 - 2.23 (m, 2H), 1.89 - 2.06 (m, 4H), 1.33 - 1.61 (m, 3H), 0.58 - 0.74 (m, 4H). MS ESI, m/z = 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **(1*s*,4*s*)-Isómero:** ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.46 - 4.60 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 - 4.00 (m, 1H), 2.25 - 2.39 (m, 2H), 1.89 - 2.10 (m, 2H), 1.58 - 1.87 (m, 5H), 0.56 - 0.76 (m, 4H). MS ESI, m/z = 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***rel*-2-((6*R*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 28) e Isómero 2 (Ejemplo 29)**

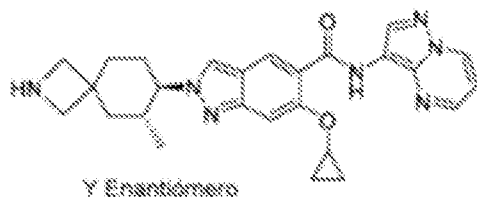
***rel*-2-((6*S*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 30) e Isómero 2 (Ejemplo 31)**

(6*R*,7*R*)-7-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-terc-butilo



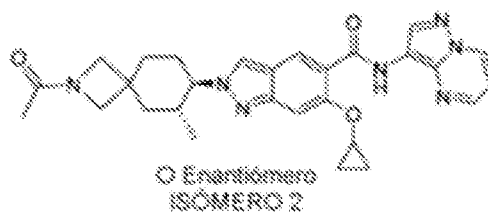
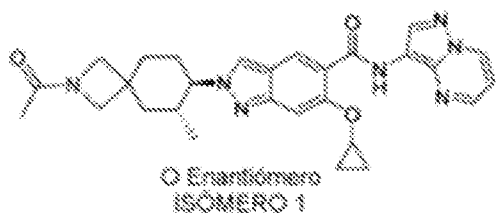
A una solución de 6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-3**) (500 mg, 1,5 mmol) y (6*R*,7*S*)-6-metil-7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de roc-terc-butilo (**Int III-5**) (748 mg, 2,2 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente se adicionó Cs_2CO_3 (1,5 g, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a *ta* y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 80 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener (6*R*,7*R*)-7-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de roc-terc-butilo crudo (400 mg). MS ESI, m/z = 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***rac*-6-Ciclopropoxi-2-((6*R*,7*R*)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida**



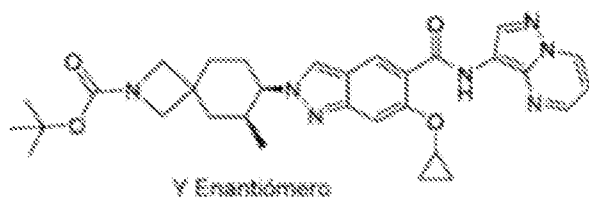
A una solución de (6*R*,7*R*)-7-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de roc-terc-butilo crudo (400 mg) en DCM (8 mL) se adicionó TFA (2,0 mL, 26,0 mmol) gota a gota, y la solución resultante se agitó a *ta* durante 4 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener la sal de TFA crudo de *rac*-6-ciclopropoxi-2-((6*R*,7*R*)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (350 mg) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***rel*-2-((6*R*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 28) e Isómero 2 (Ejemplo 29)**



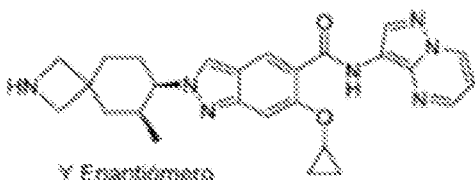
A una solución de la sal de TFA cruda de *rac*-6-ciclopropoxi-2-((6*R*,7*R*)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (350 mg) y TEA (250 μ L, 1,8 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó cloruro de acetilo (110 mg, 1,4 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Waters SunFire® C18 OBD, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 35 - 45% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 7 min; 60 mL/min) y luego por HPLC quiral prep. (Chiralpak® IA 5 μ m 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 25% de MTBE (2 mM NH₃-MeOH) en EtOH en 27 min; 15 mL/min) para obtener *rel*-2-((6*R*,7*R*)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (15 mg, 5%, 100%ee) y *rel*-2-((6*R*,7*R*)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (15 mg, 5%, 99,7%ee), ambos como sólidos amarillos. La ¹H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (1 : 1 mixture of rotamers) δ 10.30 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.54/7.52 (s, 1H) (rotamers), 7.05 (dd, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.05 - 4.16 (m, 1H), 3.97/3.80 (s, 2H) (rotamers), 3.68/3.53 (s, 2H) (rotamers), 2.06 - 2.17 (m, 1H), 1.88 - 2.06 (m, 4H), 1.80/1.77 (s, 3H) (rotamers), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.42 (t, 1H), 1.03 - 1.11 (m, 2H), 0.93 - 1.03 (m, 2H), 0.59 (br. d, 3H). MS ESI, *m/z* = 514 [M+H]⁺.

(6*S*,7*R*)-7-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *rac*-terc-butilo



A una solución de 6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-3**) (600 mg, 1,8 mmol) y (6*S*,7*S*)-6-metil-7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *rac*-terc-butilo (**Int III-6**) (1,1 g, 3,2 mmol) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente se adicionó Cs₂CO₃ (1,8 g, 5,4 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeOH en agua (0,05% de FA)) para obtener (6*S*,7*R*)-7-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *rac*-terc-butilo crudo (900 mg) como un sólido amarillo, que contiene co. 30% de *N*1-isómero. MS ESI, *m/z* = 572 [M+H]⁺.

***rac*-6-Ciclopropoxi-2-((6*S*,7*R*)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida**



A una solución de (6*S*,7*R*)-7-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *rac*-terc-butilo crudo (900 mg) (que contiene 30% de isómero *N* 1-) en DCM (5 mL) se adicionó TFA (243 mL, 31,5 mmol) gota a gota bajo atmósfera de N₂, y la solución resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener la sal de TFA cruda de *rac*-6-ciclopropoxi-2-((6*S*,7*R*)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (710 mg) como un sólido amarillo, que contiene algo de isómero *N* 1-. MS ESI, *m/z* = 472 [M+H]⁺.

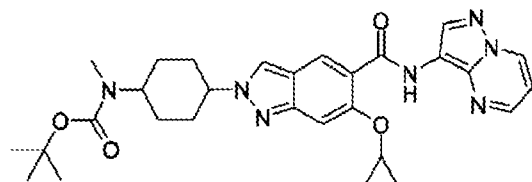
***rel*-2-((6*S*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 30) e Isómero 2 (Ejemplo 31)**



A una solución de la sal de TFA cruda de roc-6-ciclopropoxi-2-((6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (700 mg) y TEA (833 μ L, 6,0 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó cloruro de acetilo (188 mg, 2,4 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de TFA)) para obtener rac-2-((6S,7R)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (100 mg), que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters XBridge BEH OBD C18, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 30 - 50% de MeCN en agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1% de NH_4OH) en 7 min; 60 mL/min) y luego separado por HPLC quiral prep. (YMC QUIRAL ART Cellulose-SB 5 μ m 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 50% de hexano/DCM (75/25, 10 mM NH_3 -MeOH) en EtOH; 20 mL/min) para obtener rel-2-((6S,7R)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (30 mg, 4%, 99,5%ee) y rel-2-((6S,7R)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (2 mg, 4%, 100%ee) como sólidos amarillos. La 1H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 - 8.59 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.68 (br. s, 1H), 4.24 (br. s, 1H), 3.82 - 3.93 (m, 2H), 3.56 - 3.67 (m, 2H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 1.90 - 2.30 (m, 4H), 1.69 - 1.83 (m, 5H), 1.03 - 1.12 (m, 2H), 0.92 - 1.03 (m, 2H), 0.52 - 0.67 (m, 3H). MS ESI, m/z = 514 $[M+H]^+$.

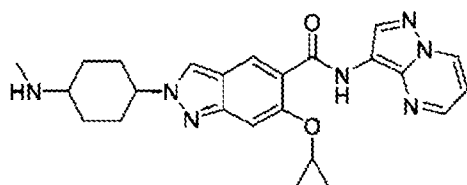
6-Ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 32) y 6-Ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 33)

(4-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2H-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexilo (relación cis/trans 1:5) (**Int III-10**) (2,3 g, 6,0 mmol) y 6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-3**) (1,0 g, 3,0 mmol) en DMF (30 mL) se adicionó CS_2CO_3 (2,9 g, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 $^{\circ}C$ durante 4 h. La mezcla se enfrió a ta y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters XBridge BEH OBD C18 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 47 - 67% de MeCN en agua (NH_4HCO_3 10 mM y 0,1% de NH_4OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener (4-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metil) carbamato de terc-butilo (relación cis/trans 5:1) (180 mg, 11%) como un sólido naranja. MS ESI, m/z = 546 $[M+H]^+$.

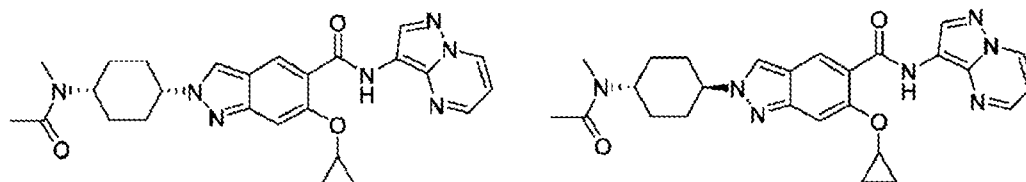
6-Ciclopropoxi-2-(4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de (4-(6-ciclopropoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2H-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de terc-butilo (relación cis/trans 5:1) (150 mg, 0,3 mmol) en DCM (6 mL) se adicionó TFA (3,0 mL, 38,9 mmol) gota a gota, y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener la sal de TFA crudo de 6-ciclopropoxi-2-(4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-

3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (relación cis/trans 5:1) (130 mg, 94% en peso). El producto crudo se usó sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 446 $[M+H]^+$.

6-Ciclopropoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 32) y 6-Ciclopropoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 33)

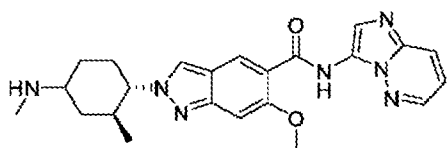


A una solución de la sal de TFA cruda de 6-ciclopropoxi-2-(4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (relación cis/trans 5:1) (120 mg, 94% en peso) y TEA (150 μ L, 1,1 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó anhídrido acético (55 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 6-ciclopropoxi-2-(4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido naranja. El sólido se separó por HPLC quiral prep. (Chiralpak® ID-2, 5 μ m 20 $\times$ 250 mm; isocrática con 70% de hexano/DCM (3/1, solución de 0,5% de 2N NH_3 -MeOH) en MeOH; velocidad de flujo: 20 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (90 mg, 63%, 99,9% ee) y 6-ciclopropoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (20 mg, 14%, 99,0% ee). **(1*s*,4*s*)-Isómero:** ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (mezcla de rotámeros) δ 10.34 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 - 8.65 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.63 - 4.78 (m, 1H), 4.38 - 4.54 / 3.72 - 3.90 (m, 1H) (rotamers), 4.17 - 4.30 (m, 1H), 2.54 - 2.77 (m, 2H), 2.55 / 2.69 (s, 3H) (rotamers), 1.91 - 2.22 (m, 2H), 1.97 / 2.08 (s, 3H) (rotamers), 1.38 - 1.89 (m, 4H), 1.04 - 1.13 (m, 2H), 0.94 - 1.04 (m, 2H). MS ESI, m/z = 488 $[M+H]^+$. **(1*r*,4*r*)-Isómero:** ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (mezcla de rotámeros) δ 10.34 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 - 8.67 (m, 3H), 7.44 - 7.57 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.46 - 4.61 (m, 1H), 4.36 - 4.46 / 3.71 - 3.87 (m, 1H) (rotamers), 4.17 - 4.30 (m, 1H), 2.74 / 2.87 (s, 3H) (rotamers), 2.16 - 2.33 (m, 2H), 2.01 / 2.10 (s, 3H) (rotamers), 1.93 - 2.16 (m, 2H), 1.65 - 1.93 (m, 4H), 1.02 - 1.13 (m, 2H), 0.92 - 1.02 (m, 2H). MS ESI, m/z = 488 $[M+H]^+$.

***N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-{*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 34) e Isómero 2 (Ejemplo 35)**

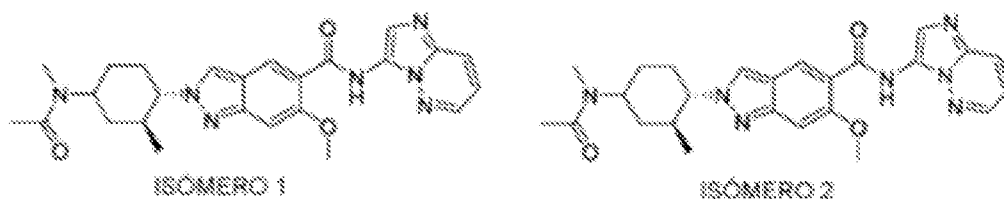
***N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-{*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 36) e Isómero 2 (Ejemplo 37)**

***N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida**



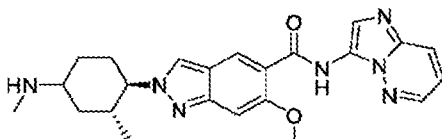
A una solución de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int V-1**) (100 mg, 0,2 mmol) y solución de metilamina-MeOH 1M (1,2 mL, 1,2 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (101 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 40% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (90 mg, 87%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 434 $[M+H]^+$.

***N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-{*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 34) e Isómero 2 (Ejemplo 35)**



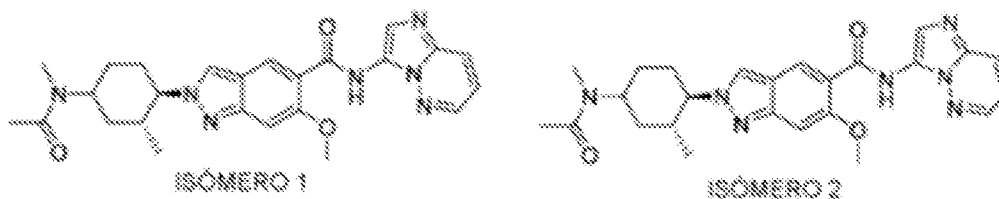
A una solución de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (80 mg, 0,2 mmol) y TEA (103 μ L, 0,7 mmol) en DCM (2 mL) se adicionó anhídrido acético (38 mg, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 0 - 60% de MeCN en agua) y además mediante HPLC prep. (Waters XSelect CSH C18 OBD, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 50 - 65% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 10 min; 60 mL/min) para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (45 mg) como un sólido amarillo. El sólido se separó por HPLC quiral prep. (Chiralpak® IF, 5 μ m 20 $\times$ 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,5% de 2*N* NH₃-MeOH) en MeOH en 28 min; velocidad de flujo: 15 mL/min) para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (11 mg, 12%, 99,9%*ee*) y *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (20 mg, 22%, 99,9%*ee*), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (1,2 : 1 mezcla de rotámeros δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.42 - 4.59/3.78 - 3.96 (m, 1H) (rotamers), 4.06 - 4.22 (m, 4H), 2.86/2.73 (s, 3H) (rotamers), 1.92 - 2.39 (m, 6H), 1.41 - 1.90 (m, 4H), 0.52 - 0.66 (m, 3H). MS ESI, *m/z* = 476 [M+H]⁺. **Isómero 2:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (3 : 2 mezcla de rotámeros δ 11.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.51 - 4.76/3.90 - 4.08 (m, 1H) (rotamers), 4.31 - 4.48 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.59 - 2.99 (m, 4H), 2.24 - 2.40 (m, 1H), 1.74 - 2.24 (m, 6H), 1.26 - 1.74 (m, 2H), 0.92 - 1.20 (m, 3H). MS ESI, *m/z* = 476 [M+H]⁺.

***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida**



A una solución de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*)-2-metil-4-oxociclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-2**) (120 mg, 0,3 mmol) y solución de metilamina-MeOH 2*M* (717 μ L, 1,4 mmol) en DCM (2 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (122 mg, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 20% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (100 mg, 80%) como un sólido amarillo. MS ESI, *m/z* = 434 [M+H]⁺.

***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 36) e Isómero 2 (Ejemplo 37)**



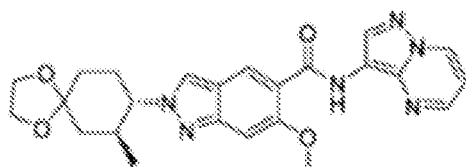
A una solución de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (90 mg, 0,2 mmol) y TEA (116 μ L, 0,8 mmol) en DCM (2 mL) se adicionó anhídrido acético (42 mg, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 50% de MeCN en agua) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (Waters Xbridge® BEH C18 OBD, 5 μ m 19 $\times$ 250 mm; gradiente de elución con 50 - 60% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ y 0,1% de NH₄OH) en 10 min; 25 mL/min) para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*)-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (62 mg) como un sólido amarillo. El sólido se separó por HPLC quiral prep. (Chiralpak® IF, 5 μ m 20 $\times$ 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,5% de solución 2*N* NH₃-MeOH) en MeOH en 18 min; velocidad de flujo:

15 mL/min) para obtener *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (25 mg, 25%, 100%*ee*) y *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (20 mg, 20%, 99,8%*ee*), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1**: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (1.6 : 1 mezcla de rotámeros) δ 11.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.51 - 4.74/3.89 - 4.08 (m, 1H) (rotamers), 4.31 - 4.48 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.60 - 2.94 (m, 4H), 1.76 - 2.42 (m, 7H), 1.25 - 1.73 (m, 2H), 0.91 - 1.20 (m, 3H). MS ESI, *m/z* = 476 [M+H]⁺. **Isómero 2**: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (1.2 : 1 mezcla de rotámeros) δ 11.05 (s, 1H), 8.53 - 8.73 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.16 - 7.35 (m, 2H), 4.44 - 4.57/3.81 - 3.95 (m, 1H) (rotamers), 4.03 - 4.27 (m, 4H), 2.86/2.72 (s, 3H) (rotamers), 1.93 - 2.40 (m, 6H), 1.42 - 1.93 (m, 4H), 0.41 - 0.73 (m, 3H). MS ESI, *m/z* = 476 [M+H]⁺.

rel-2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 38) e Isómero 2 (Ejemplo 39)

rel-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 40) e Isómero 2 (Ejemplo 41)

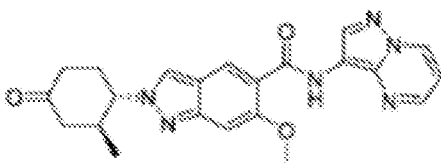
rac-6-metoxi-2-((7*S*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-indazol-5-carboxamida



Y Enantiómero

A una solución de 6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida (**Int II-2**) (1,1 g, 3,6 mmol) y metanosulfonato de *rac*-(7*R*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilo (**Int III-13**) (1,8 g, 7,1 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó Cs₂CO₃ (3,5 g, 10,7 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® Shield RP18 OBD, 5 μm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 30 - 40% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 9 min; 60 mL/min) para obtener *rac*-6-metoxi-2-((7*S*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-indazol-5-carboxamida (700 mg, 42%). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 463.

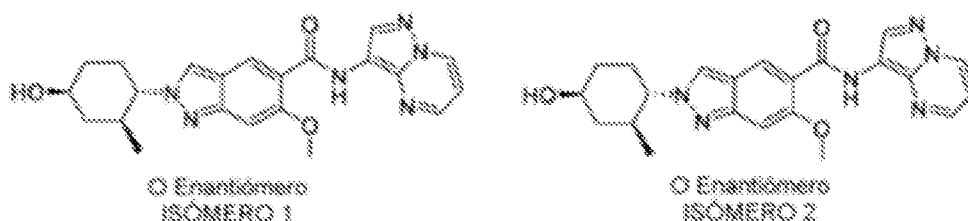
rac-6-Metoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida



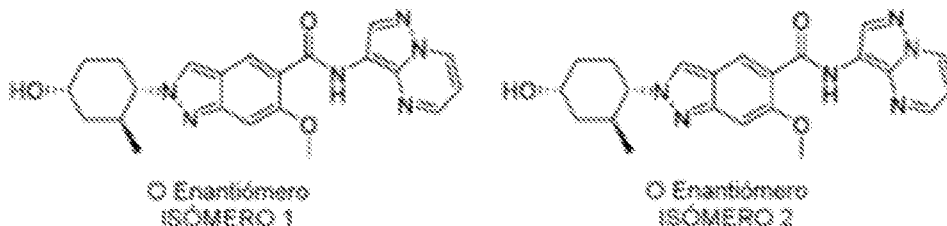
Y Enantiómero

A una solución de *rac*-6-metoxi-2-((7*S*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (300 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó HCl 3*N* acuoso (2,7 mL, 8,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa concentrada de NH₄OH y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 20 - 50% de MeCN en agua (1% de FA)) para obtener *rac*-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (200 mg, 74%) como un sólido amarillo. *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 419.

rel-2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 38) e Isómero 2 (Ejemplo 39)



rel-2-((1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida- Isómero 1 (Ejemplo 40) e Isómero 2 (Ejemplo 41)



A una solución de *rac*-6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (200 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 mL) bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaBH₄ (36 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (10 mL) y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 50% de MeCN en agua (0,5% de FA)) para obtener *rac*-2-((1S,2S)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida. Esta mezcla se separó por HPLC quiral prep. (Chiralpak® ID-2, 5 µm 20 × 250 mm; isocrática con MTBE (0,1% de 2N NH₃-MeOH) / MeOH, 60/40; velocidad de flujo: 16 mL/min) para obtener como primer isómero de elución *rel*-2-((1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (7 mg, 4%, 100%ee) y *rel*-2-((1S,2S,4S)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (56 mg, 28%, 99,9%ee) como segundo isómero de elución. Los siguientes dos compuestos eluyeron como tercer y cuarto isómero pero con menor pureza y se purificaron en una segunda HPLC prep. quiral (Chiralpak® IE, 5 µm 20 × 250 mm; isocrática con MTBE (solución de 2 mM NH₃-MeOH) / MeOH, 50/50; velocidad de flujo: 20 mL/min) para obtener *rel*-2-((1S,2S,4S)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (36 mg, 18%, 99,9%ee) y *rel*-2-((1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (6 mg, 3%, 99,6%ee) como sólidos amarillos.

rel-(1S,2S,4R)- Isómero 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 4H), 3.96 (br. s, 1H), 2.52 - 2.59 (m, 1H), 2.31 - 2.47 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 2H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.55 - 1.65 (m, 1H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 0.54 (d, 3H). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 421.

rel-(1S,2S,4S)- Isómero 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.01 - 4.11 (m, 4H), 3.55 - 3.67 (m, 1H), 2.11 - 2.24 (m, 1H), 1.88 - 2.10 (m, 4H), 1.29 - 1.45 (m, 1H), 1.16 (q, 1H), 0.57 (d, 3H). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 421.

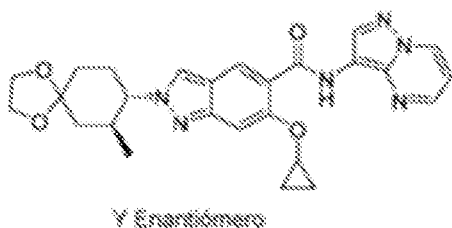
rel-(1S,2S,4S)- Isómero 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.00 - 4.14 (m, 4H), 3.56 - 3.67 (m, 1H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 1.89 - 2.11 (m, 4H), 1.30 - 1.45 (m, 1H), 1.16 (q, 1H), 0.57 (d, 3H). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 421.

rel-(1S,2S,4R)- Isómero 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.03 - 4.12 (m, 4H), 3.92 - 3.99 (m, 1H), 2.52 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 2H), 1.68 - 1.77 (m, 1H), 1.55 - 1.67 (m, 1H), 1.25 - 1.40 (m, 1H), 0.54 (d, 3H). *m/z* (ESI+), [M+H]⁺ = 421.

rel-6-Ciclopropoxi-2-((1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 42) e Isómero 2 (Ejemplo 43)

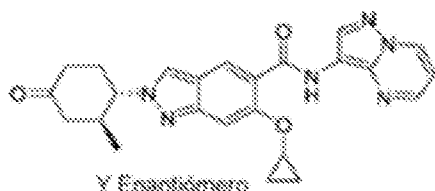
rel-6-ciclopropoxi-2-((1S,2S,4S)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 44) e Isómero 2 (Ejemplo 45)

rac-6-Ciclopropoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



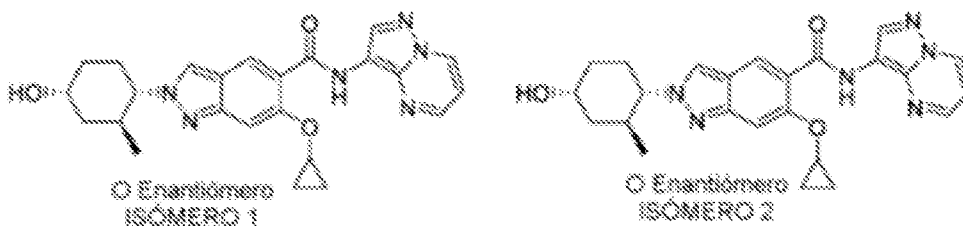
A una solución de 6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (**Int II-3**) (1,4 g, 4,2 mmol) y metanosulfonato de *rac*-(7*R*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo (**Int III-13**) (1,1 g, 8,4 mmol) en DMF (30 mL) se adicionó Cs₂CO₃ (2,9 g, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 3 h y después de enfriar a ta se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con salmuera (100 mL × 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC prep. (DAICEL DCpak® P4VP, 5 µm 30 mm × 250 mm; isocrática con 30% de DCM/MeOH (50/50, 0,1% de 2M NH₃-MEOH) en CO₂ (35 °C, 70 bar); 60 mL/min) para obtener *rac*-6-ciclopropoxi-2-((7*S*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (440 mg, 22%) como un sólido naranja. MS ESI, *m/z* = 489 [M+H]⁺.

***rac*-6-Ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida**

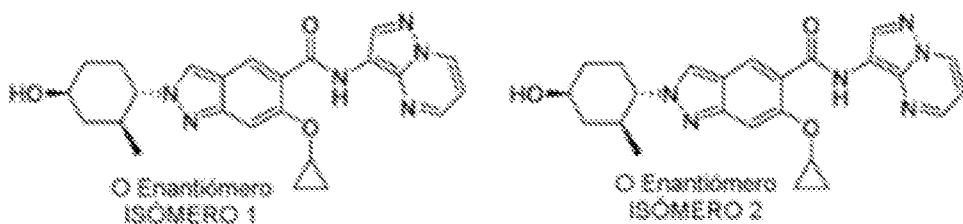


A una solución de *rac*-6-ciclopropoxi-2-((7*S*,8*S*)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (400 mg, 0,8 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) se adicionó concentrado ac. HCl (2,0 mL, 24,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 60% de MeCN en agua (0,1% de FA)) y adicionalmente mediante SFC prep. (YMC Chiral ART Amylose-C Neo 5 µm 30 mm × 250 mm; isocrática con 60% de MeOH/MeCN (50/50, 0,1% de 2M NH₃-MeOH) en CO₂ (35 °C, 78 bar); 60 mL/min) para obtener *rac*-6-ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (196 mg, 54%) como un sólido naranja. MS ESI, *m/z* = 445 [M+H]⁺.

***rel*-6-Ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 42) e Isómero 2 (Ejemplo 43)**



***rel*-6-ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 44) e Isómero 2 (Ejemplo 45)**



A una solución de *rac*-6-ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (180 mg, 0,4 mmol) en MeOH (5 mL) bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaBH₄ (31 mg, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (1 mL) y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 50% de MeCN en agua) para obtener *rac*-6-ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida como un sólido naranja. El sólido se preparó por HPLC prep. quiral (Chiralpak® IA 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 80% de MTBE (0.1% de 2*N* NH₃-MeOH) en MeOH; 17 mL/min) para obtener como un primer eluyente isómero *rel*-6-ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (8 mg, 4%, 98.9%*ee*), como segundo eluyente isómero *rel*-6-ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (7 mg, 4%, 98.4%*ee*), como tercer eluyente isómero *rel*-6-ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (40 mg, 22%, 99.6%*ee*) y *rel*-6-ciclopropoxi-2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (30 mg, 17%, 99.5%*ee*) como cuarto eluyente isómero, todo como sólidos amarillos.

***rel*-(1*S*,2*S*,4*R*)-Isómero 1** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 - 8.61 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.16 - 4.27 (m, 1H), 4.10 (td, 1H), 3.96 (br. s, 1H), 2.24 - 2.47 (m, 2H), 1.77 - 1.90 (m, 2H), 1.50 - 1.77 (m, 2H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 0.93 - 1.15 (m, 4H), 0.55 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 447 [M+H]⁺.

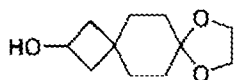
***rel*-(1*S*,2*S*,4*R*)-Isómero 2:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 - 8.64 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.22 (br. s, 1H), 4.01 - 4.15 (m, 1H), 3.96 (br. s, 1H), 2.22 - 2.46 (m, 2H), 1.77 - 1.92 (m, 2H), 1.50 - 1.77 (m, 2H), 1.27 - 1.45 (m, 1H), 0.92 - 1.15 (m, 4H), 0.55 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 447 [M+H]⁺.

***rel*-(1*S*,2*S*,4*S*)-Isómero 1** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 - 8.65 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 1H), 4.02 - 4.15 (m, 1H), 3.54 - 3.69 (m, 1H), 1.87 - 2.30 (m, 5H), 1.29 - 1.50 (m, 1H), 1.11 - 1.29 (m, 1H), 0.92 - 1.11 (m, 4H), 0.58 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 447 [M+H]⁺.

***rel*-(1*S*,2*S*,4*S*)-Isómero 2** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.02 - 9.11 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 - 8.65 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 1H), 4.02 - 4.15 (m, 1H), 3.54 - 3.69 (m, 1H), 1.87 - 2.30 (m, 5H), 1.27 - 1.50 (m, 1H), 1.11 - 1.27 (m, 1H), 0.92 - 1.11 (m, 4H), 0.58 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 447 [M+H]⁺.

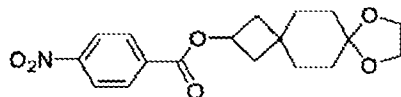
6-Ciclopropoxi-2-(2-hidroxi-espíro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 46) e Isómero 2 (Ejemplo 47)

8,11-Dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ol



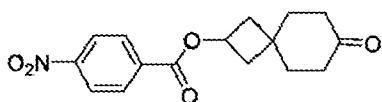
A una solución de 8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ona (3,0 g, 15,3 mmol) en MeOH (50 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaBH₄ (867 mg, 22,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 50% de EtOAc en PE) para obtener 8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ol (3,0 g, 99%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.80 - 4.90 (m, 1H), 3.98 - 4.11 (m, 1H), 3.83 (s, 4H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 1.40 - 1.55 (m, 10H).

4-nitrobenzoato de 8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ilo



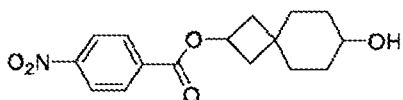
Se adicionó cloruro de 4-nitrobenzoilo (3,7 g, 19,7 mmol) a una solución de TEA (5,3 mL, 37,8 mmol) y 8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ol (3,0 g, 15,1 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 20 - 50% de EtOAc en PE) para obtener 4-nitrobenzoato de 8,11-dioxadiespiro[3.2.4⁷.2⁴]tridecan-2-ilo crudo (6,0 g, 75% en peso). MS ESI, *m/z* = 348 [M+H]⁺.

4-nitrobenzoato de 7-oxoespiro[3.5]nonan-2-ilo



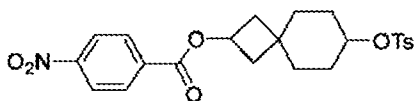
A una solución de 4-nitrobenzoato de 8,11-dioxadiespiro[3.2.4^{7.24}]tridecan-2-ilo crudo (75% en peso) (6,0 g) en THF (40 mL) se adicionó 2N HCl (40,0 mL, 80,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 4-nitrobenzoato de 7-oxoespiro[3.5]nonan-2-ilo (3,5 g, 50%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 5.15 - 5.36 (m, 1H), 2.52 - 2.61 (m, 2H), 2.17 - 2.43 (m, 4H), 2.04 - 2.17 (m, 2H), 1.82 - 2.00 (m, 4H).

4-nitrobenzoato de 7-hidroxiespiro[3.5]nonan-2-ilo



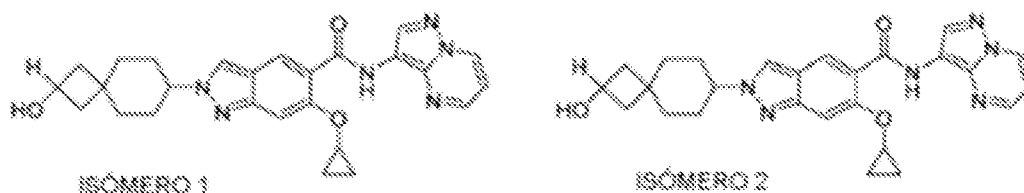
A una solución de 4-nitrobenzoato de 7-oxoespiro[3.5]nonan-2-ilo (3,4 g, 11,2 mmol) en MeOH (60 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaBH₄ (848 mg, 22,4 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con agua (75 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 4-nitrobenzoato de 7-hidroxiespiro[3.5]nonan-2-ilo (2,0 g, 58%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 5.18 (p, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.34 - 3.50 (m, 2H), 2.19 - 2.46 (m, 2H), 1.89 (td, 2H), 1.50 - 1.78 (m, 4H), 1.06 - 1.50 (m, 4H).

4-nitrobenzoato de 7-(Tosiloxi)espiro[3.5]nonan-2-ilo



Se adicionó lentamente TsCl (2,8 g, 14,7 mmol) a una solución de 4-nitrobenzoato de 7-hidroxiespiro[3.5]nonan-2-ilo (1,8 g, 5,9 mmol), DMAP (72 mg, 0,6 mmol) y TEA (2,5 mL, 17,7 mmol) en DCM (50 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con HCl 0,1N (75 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 30% de EtOAc en PE) para obtener 4-nitrobenzoato de 7-(tosiloxi)espiro[3.5]nonan-2-ilo (1,20 g, 44%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 5.16 (p, 1H), 4.41 - 4.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.24 - 2.42 (m, 2H), 1.83 - 1.95 (m, 2H), 1.60 - 1.71 (m, 4H), 1.38 - 1.60 (m, 4H).

6-Ciclopropoxi-2-(2-hidroxiespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 46), Isómero 2 (Ejemplo 47)

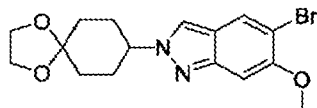


A una solución de 4-nitrobenzoato de 7-(tosiloxi)espiro[3.5]nonan-2-ilo (1,2 g, 2,6 mmol) y 6-ciclopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida (Int II-3) (350 mg, 1,1 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente se adicionó Cs₂CO₃ (1,0 g, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de Cs₂CO₃ (314 mg, 1,0 mmol) y MeOH (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 6-ciclopropoxi-2-(2-hidroxiespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo, que contiene algo de N1-regiómero. 6-Ciclopropoxi-2-(2-hidroxiespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (70 mg) se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters XBridge BEH OBD C18 5 μm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 30 - 40% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ y 0,1% de NH₄OH) en 7 min; 60 mL/min) y luego separado por HPLC prep. quiral (Chiralpak® IF, 20 × 250 mm, 5 μm; isocrática con MTBE/MeOH (0,1% de 2N NH₃-MeOH), 80/20; velocidad de flujo: 14 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-(2-hidroxiespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-

a)pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (12 mg, 9%, 100%ee) y 6-ciclopropoxi-2-(2-hidroxiespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (9 mg, 7%, 99%ee) como sólidos amarillos. La ^1H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 - 8.60 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.33 - 4.52 (m, 1H), 4.18 - 4.27 (m, 1H), 4.06 - 4.18 (m, 1H), 2.24 - 2.39 (m, 1H), 1.82 - 2.15 (m, 5H), 1.42 - 1.82 (m, 6H), 1.02 - 1.10 (m, 2H), 0.93 - 1.02 (m, 2H). MS ESI, m/z = 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

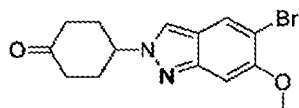
2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida
Isómero 1 (Ejemplo 48) e Isómero 2 (Ejemplo 49)

5-Bromo-6-metoxi-2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol



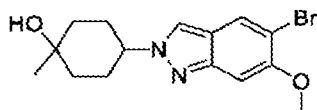
A una solución de 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (3,3 g, 12,7 mmol) en i-PrOH (30 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 se adicionó 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (2,0 g, 12,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a ta y seguido de la adición de tri-n-butilfosfina (12,9 g, 63,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 13 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10 - 100% de EtOAc en PE) para obtener 5-bromo-6-metoxi-2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol crudo como un sólido amarillo (8,2 g, 41% en peso), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 367/369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona



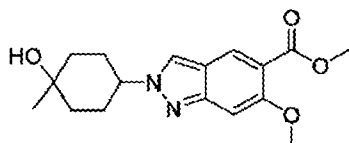
A una solución de 5-bromo-6-metoxi-2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol crudo (41% en peso) (8,2 g) en THF (50 mL) a temperatura ambiente se adicionó HCl 4N en agua (22,9 mL, 91,6 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se neutralizó con 2N NaOH y se extrajo con EtOAc (150 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de PE/EtOAc (3/1, 100 mL) para obtener 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona (3,0 g, 100%) como un sólido amarillo pálido. MS ESI, m/z = 323/325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol



A una solución de 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona (700 mg, 2,2 mmol) en THF (120 mL) a -20 °C se adicionó lentamente bromuro de metilmagnesio 3N en THF (4,3 mL, 13,0 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 2 h. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado acuoso (5 mL) y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol (730 mg, 99%) como un sólido marrón. MS ESI, m/z = 339/341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

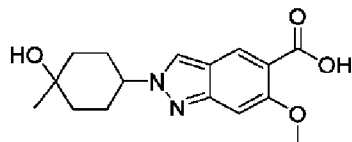
2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



Una mezcla de 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol (730 mg, 2,2 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (157 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (2,3 mL, 12,9 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de NH_4OH)) para

obtener 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (635 mg, 93%) como un aceite marrón. MS ESI, $m/z = 319 [M+H]^+$.

Ácido 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxílico



A una suspensión de 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (635 mg, 2,0 mmol) en MeOH (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se adicionó una solución de LiOH (155 mg, 6,5 mmol) en agua (20 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y luego se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener ácido 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxílico (600 mg, 99%) como una goma marrón. MS ESI, $m/z = 305 [M+H]^+$.

2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 48) e Isómero 2 (Ejemplo 49)

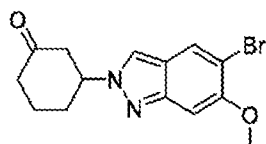


A una solución de ácido 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol) y HATU (150 mg, 0,4 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 se adicionó DIPEA (230 μ L, 1,3 mmol), seguido de la adición de imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (53 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 19 h. El producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0-100% de MeCN en agua (0,05% de NH_4OH)), seguido de HPLC prep. quiral (Chiralpak® ID, 5 μ m 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 20% de MTBE (0,1% de 2N NH_3 -MeOH) en DCM/MeOH (1:1) en 12 min; 20,0 mL/min) para obtener 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (11 mg, 8%, 100%ee) y 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (7 mg, 5%, 99,9%ee), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.61 - 8.67 (m, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.14 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.34 - 4.48 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 1.82 - 1.94 (m, 2H), 1.62 - 1.76 (m, 2H), 1.44 - 1.6 (m, 2H), 1.17 (s, 3H). MS ESI, $m/z = 421 [M+H]^+$. **Isómero 2:** 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.60 - 8.68 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 4.44 - 4.56 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.98 - 2.12 (m, 4H), 1.53 - 1.73 (m, 4H), 1.23 (s, 3H). MS ESI, $m/z = 421 [M+H]^+$.

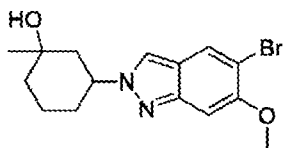
rel-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 50) e Isómero 2 (Ejemplo 51)

rac-2-((1S,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 52) e Isómero 2 (Ejemplo 53)

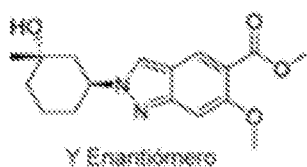
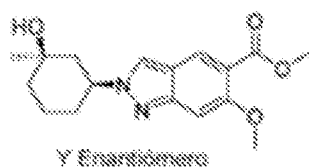
3-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona



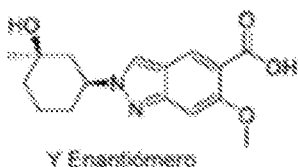
A una solución de 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (5,0 g, 22,0 mmol) y ciclohex-2-en-1-ona (16,9 g, 176,2 mmol) en 1,4-dioxano (1 L) a temperatura ambiente se adicionó K_2CO_3 (9,13 g, 66,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se extinguió con agua (1 L) y se extrajo con EtOAc (500 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida como un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 60% de EtOAc en PE) para obtener 3-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona (1,6 g, 22%) como un sólido incoloro. m/z (ESI+), $[M+H]^+ = 323/324$.

3-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol

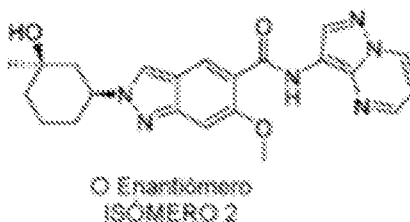
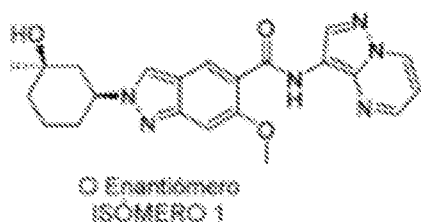
A una solución de 3-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona (2,0 g, 6,2 mmol) en THF (30 mL) a -40 °C se adicionó bromuro de metilmagnesio 1M en THF (24,8 mL, 24,8 mmol) gota a gota durante un período de 10 min bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 12 h. La reacción se extinguió con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 60% de MeCN en agua (0,5% de FA)) para obtener 3-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol (2,0 g, 95%) como un sólido amarillo. m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 339/341.

2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de rac-metilo y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

Una suspensión de 3-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol (2,0 g, 5,9 mmol), DIPEA (5,1 mL, 29,5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (648 mg, 0,9 mmol) en MeOH (30 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 30 - 60% de EtOAc en PE) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters XSelect CSH C18 OBD, 5 μm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 20 - 45% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 10 min; 60 mL/min) para obtener 2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de rac-metilo (550 mg, 29%) y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de rac-metilo (800 mg, 43%), ambos como sólidos amarillos. m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 319.

ácido rac-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxílico

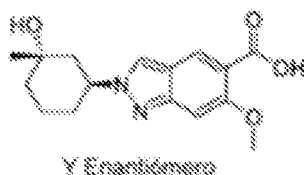
A una solución de 2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de rac-metilo (500 mg, 1,6 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se adicionó una solución de LiOH (113 mg, 4,7 mmol) en agua (2 mL). La solución resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 4 - 5 con HCl 0,1N y luego se purificó mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 40 - 60% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener ácido rac-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxílico (400 mg, 84%) como un sólido incoloro. m/z (ESI+), [M+H]⁺ = 305.

rel-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 50) e Isómero 2 (Ejemplo 51)

A una solución de ácido rac-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxílico (200 mg, 0,7 mmol), HATU (300 mg, 0,8 mmol) y DIPEA (574 μL, 3,3 mmol) en DMF (3 mL) se adicionó pirazolo[1,5-a]pirimidin-

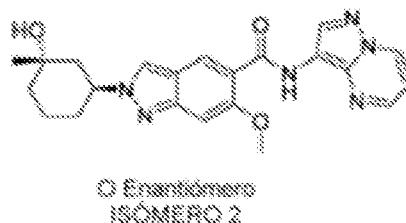
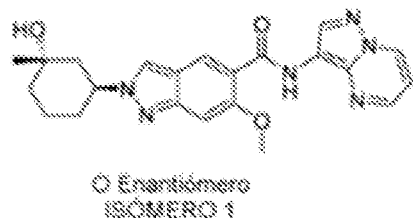
3-amina (**Int I-5**) (141 mg, 1,1 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (5 mL) y luego se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 10 a 60% de MeCN en agua (0,05% de FA)) seguido de HPLC quiral prep. (Chiralpak IA, 2×25cm, 5 µm; fase móvil A: Hex/DCM (2:1, 0,5% de 2N NH₃-MeOH), fase móvil B: MeOH; velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% B durante 12 min) para obtener el isómero 1 de *rel*-2-((1*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (44 mg, 16%, 100%*ee*) y el isómero 2 de *rel*-2-((1*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (42 mg, 15%, 98,4%*ee*). La ¹H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 - 8.58 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.93 - 2.12 (m, 3H), 1.72 - 1.87 (m, 2H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 1.38 - 1.55 (m, 2H), 1.24 (s, 3H). *m/z* (ESI⁺), [M+H]⁺ = 421.

ácido *rac*-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxílico



A una solución de 2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxilato de *rac*-metilo (800 mg, 2,5 mmol) en MeOH (6 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó una solución de LiOH (181 mg, 7,5 mmol) en agua (6 mL). La solución resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 0,1N y luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 30 - 60% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener ácido *rac*-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxílico (600 mg, 78%) como un sólido incoloro. MS ESI, *m/z* = 305 [M+H]⁺.

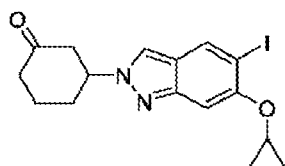
***rac*-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 52) e Isómero 2 (Ejemplo 53)**



Una solución de ácido *rac*-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxílico (200 mg, 0,7 mmol), HATU (300 mg, 0,8 mmol) y DIPEA (574 µL, 3,3 mmol) en THF (15 mL) bajo atmósfera de N₂ se agitó durante 1 h, seguido de la adición de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (**Int I-5**) (132 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 4 h. La reacción se extinguió con agua (5 mL) y el precipitado formado se recolectó por filtración para obtener *rac*-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. El sólido se separó mediante HPLC quiral prep. (Chiralpak® ID-2, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (solución de 0,5% de 2N NH₃-MeOH) en MeOH en 25 min; 17 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (40 mg, 19%, 99,8%*ee*) y *rel*-2-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (48 mg, 23%, 99,8%*ee*), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 - 8.59 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.64 - 4.83 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.87 - 2.13 (m, 3H), 1.71 - 1.87 (m, 2H), 1.55 - 1.71 (m, 2H), 1.27 - 1.43 (m, 1H), 1.20 (s, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺. **Isómero 2:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 - 8.57 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.68 - 4.79 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 2.04 (m, 1H), 1.92 (t, 1H), 1.70 - 1.87 (m, 2H), 1.55 - 1.69 (m, 2H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.20 (s, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

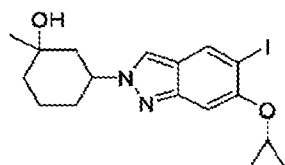
***rel*-6-Ciclopropoxi-2-((1*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 54) e Isómero 2 (Ejemplo 55)**

3-(6-Ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona



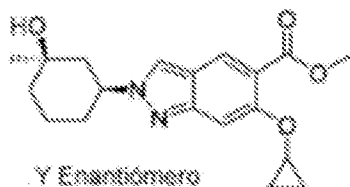
A una solución de 6-ciclopropoxi-5-yodo-1H-indazol (**Int 1-3**) (3,0 g, 10,0 mmol) y ciclohex-2-en-1-ona (7,7 g, 80,0 mmol) en 1,4-dioxano (500 mL) a temperatura ambiente se adicionó K_2CO_3 (4,1 g, 30,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se extinguió con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 50% de EtOAc en PE) para obtener 3-(5-yodo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona (980 mg, 25%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 397 $[M+H]^+$.

3-(6-Ciclopropoxi-5-yodo-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol



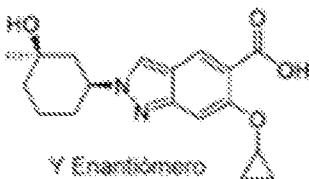
A una solución de 3-(6-ciclopropoxi-5-yodo-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ona (800 mg, 2,0 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se adicionó bromuro de metilmagnesio 1M en THF (8,1 mL, 8,1 mmol) gota a gota bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 5 h. La reacción se extinguió con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 30 - 60% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener 3-(6-ciclopropoxi-5-yodo-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol crudo (720 mg) como un sólido incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 413 $[M+H]^+$.

6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de rac-metilo



Una suspensión de 3-(6-ciclopropoxi-5-yodo-2H-indazol-2-il)-1-metilciclohexan-1-ol crudo (720 mg), DIPEA (1,5 mL, 8,7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (128 mg, 0,2 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 110 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 60% de MeCN en PE) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (Waters Xbridge® Shield RP18 OBD, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 30 - 40% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 7 min; 60 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de roc-metilo (240 mg, 40%). MS ESI, m/z = 345 $[M+H]^+$.

ácido rac-6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico



A una solución de 6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de roc-metilo (180 mg, 0,5 mmol) en MeOH (2 mL) se adicionó una solución de LiOH (38 mg, 1,6 mmol) en agua (2 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se acidificó a pH 4 - 5 con HCl 0,1N. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 60% de MeCN en agua (0,5% de FA))

para obtener ácido rac-6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico (160 mg, 93%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 331 $[M+H]^+$.

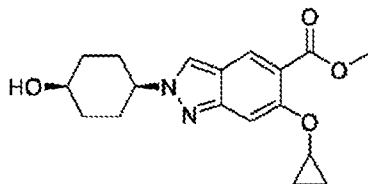
rel-6-Ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 54) e Isómero 2 (Ejemplo 55)



A una solución de ácido rac-6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol), HATU (115 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (53 μ L, 0,3 mmol) en THF (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se adicionó pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (**Int I-5**) (41 mg, 0,3 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La reacción se extinguió con agua (1 mL). La mezcla se purificó directamente mediante HPLC quiral prep. (Chiralpak® IA, 5 μ m 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0.5% de 2N NH_3 -MeOH) en MeOH; 50 mL/min) para obtener rel-6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (42 mg, 42%, 100%ee) y rel-6-ciclopropoxi-2-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (46 mg, 46%, 100%ee), ambos como sólidos amarillos. La 1H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 5.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.50 - 4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.25 (m, 1H), 1.94 - 2.11 (m, 3H), 1.72 - 1.86 (m, 2H), 1.63 (br. d, 1H), 1.37 - 1.56 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.01 - 1.11 (m, 2H), 0.93 - 1.03 (m, 2H). MS ESI, m/z = 447 $[M+H]^+$.

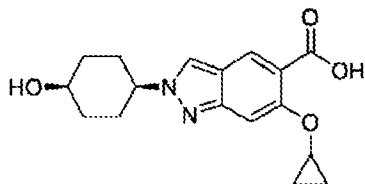
6-Ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 56)

6-ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



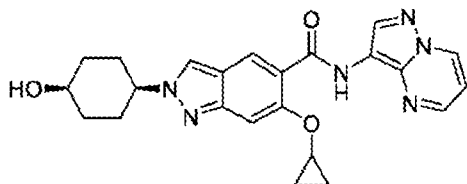
Una suspensión de (1s,4s)-4-(6-ciclopropoxi-5-yodo-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (**Int IV-1**) (110 mg, 0,3 mmol), TEA (115 μ L, 0,8 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (226 mg, 0,3 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 100 $^\circ C$ durante 14 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeOH en agua (0,1% de FA)) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (67 mg, 73%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 331 $[M+H]^+$.

Ácido 6-ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico



A una solución de NaOH (35 mg, 0,9 mmol) en MeOH (1 mL) y agua (0,5 mL) se adicionó 6-ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (57 mg, 0,2 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 6 con HCl 0,1N y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener ácido 6-ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico crudo (64 mg, 86% en peso) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 317 $[M+H]^+$.

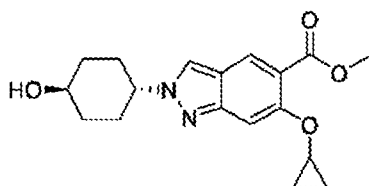
6-Ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 56)



A una solución de ácido 6-ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico crudo (86% en peso) (54 mg), DIPEA (119 μ L, 0,7 mmol), HOBT (5 mg, 0,03 mmol) y HATU (97 mg, 0,3 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-amina (**Int I-5**) (46 mg, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (25 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) y adicionalmente mediante HPLC (Waters XBridge BEH C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 27 - 34% de MeCN en agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1% de NH_4OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (20 mg, 27%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 - 8.58 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 1H), 4.18 - 4.27 (m, 1H), 3.85 - 3.94 (m, 1H), 2.24 - 2.39 (m, 2H), 1.82 - 1.92 (m, 2H), 1.72 - 1.82 (m, 2H), 1.58 - 1.72 (m, 2H), 1.03 - 1.13 (m, 2H), 0.94 - 1.03 (m, 2H). MS ESI, m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

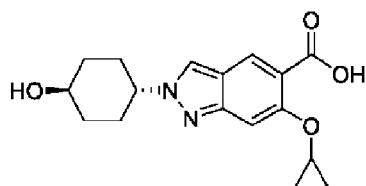
6-Ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 57)

6-ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



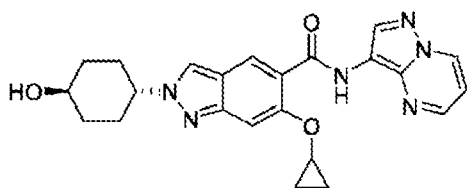
Una suspensión de (1r,4r)-4-(6-ciclopropoxi-5-yodo-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (**Int IV-2**) (110 mg, 0,3 mmol), TEA (115 μ L, 0,8 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45 mg, 0,1 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 100 $^\circ\text{C}$ durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeOH en agua (0,1% de FA)) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (80 mg, 88%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ácido 6-ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico



A una solución de 6-ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (70 mg, 0,2 mmol) en MeOH (1 mL) se adicionó una solución de NaOH (34 mg, 0,9 mmol) en agua (1 mL). La solución resultante se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5 - 6 con 2N HCl y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener ácido 6-ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico (45 mg, 67%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

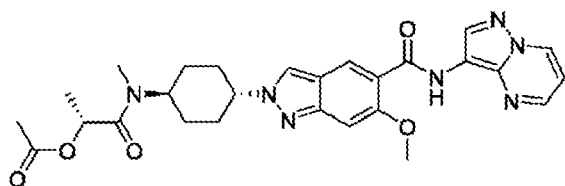
6-Ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 57)



A una solución de ácido 6-ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxyciclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico (40 mg, 0,1 mmol), la sal de TFA de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (62 mg, 0,3 mmol), HOBt (4 mg, 0,03 mmol) y HATU (72 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó DIPEA (66 μ L, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters XBridge BEH C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 24 - 32% de MeCN en agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1% de NH_4OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1r,4r)-4-hidroxyciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (12 mg, 22%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.41 - 4.55 (m, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 1H), 3.48 - 3.63 (m, 1H), 2.04 - 2.16 (m, 2H), 1.89 - 2.04 (m, 4H), 1.30 - 1.51 (m, 2H), 0.93 - 1.10 (m, 4H). MS ESI, m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

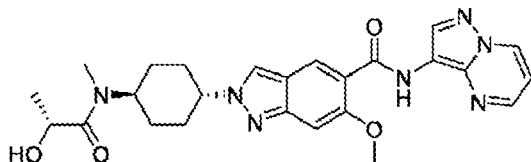
2-((1R,4R)-4-((R)-2-hidroxi-N-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 58)

Acetato de (R)-1-(((1r,4R)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo



A una solución de la sal de HCl de 6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int 11V-4**) (300 mg, 0,7 mmol), y TEA (200 mg, 2,0 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 se adicionó acetato de (R)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (149 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió con MeOH (2 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener acetato de (R)-1-(((1r,4R)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo (320 mg, 91%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

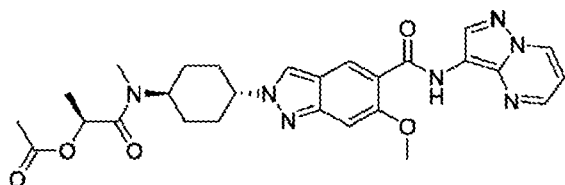
2-((1R,4R)-4-((R)-2-hidroxi-N-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 58)



A una solución de acetato de (R)-1-(((1r,4R)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo (300 mg, 0,6 mmol) en MeOH (10 mL) / agua (5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 se adicionó NaOH (68 mg, 1,7 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó directamente mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 12 - 42% de MeCN en agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1% de NH_4OH) en 8 min; 60 mL/min) para obtener 2-((1R,4R)-4-((R)-2-hidroxi-N-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (265 mg, 96%, 100°/ee) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ 5 : 6 mzcla de rotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 - 8.59 (m, 2H), 8.48/8.47 (s, 1H) (rotamers), 7.22/7.20 (s, 1H) (rotamers), 7.05 (dd, 1H), 4.93/4.74 (d, 1H) (rotamers), 4.34 - 4.58/3.93 - 4.02 (m, 3H) (rotamers), 4.06 (s, 3H), 2.91/2.77 (s, 3H) (rotamers), 1.62 - 2.27 (m, 8H), 1.22/1.18 (d, 3H) (rotamers). MS ESI, m/z = 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

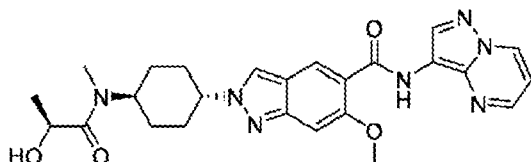
2-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxi-N-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 59)

Acetato de (S)-1-(((1r,4S)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo



A una solución de la sal de HCl de 6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (130 mg, 0,3 mmol), y TEA (87 mg, 0,9 mmol) en DCM (8 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó acetato de (5)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (64 mg, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió con MeOH (2 mL) y luego se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener acetato de (S)-1-(((1r,4S)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo (152 mg, 100%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 534 [M+H]⁺.

2-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxi-N-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 59)

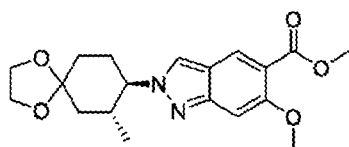


A una solución de acetato de (S)-1-(((1r,4S)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo (145 mg, 0,3 mmol) en MeOH (5 mL) / agua (2,5 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaOH (22 mg, 0,5 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y el precipitado formado se recolectó por filtración. El sólido se lavó con acetronitrilo (2 mL) y agua (5 mL) secuencialmente, y luego se secó *in vacuo* para obtener 2-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxi-N-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (118 mg, 88%, 100%*ee*) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (1 : 1 mezcla de rotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 - 8.59 (m, 2H), 8.48/8.47 (s, 1H) (rotamers), 7.22/7.20 (s, 1H) (rotamers), 7.05 (dd, 1H), 4.93/4.75 (d, 1H) (rotamers), 4.45 - 4.57/3.93 - 4.03 (m, 2H) (rotamers), 4.34 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.91/2.77 (s, 3H) (rotamers), 1.62 - 2.28 (m, 8H), 1.22/1.18 (d, 3H) (rotamers). MS ESI, m/z = 492 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((1R,2R,4R*)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 60) e Isómero 2 (Ejemplo 61)

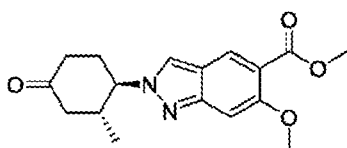
6-Metoxi-2-((1S,2S,4R*)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 62) e Isómero 2 (Ejemplo 63)

6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



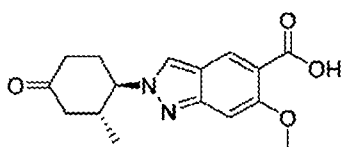
Una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol (**Int IV-4**) (380 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂ (163 mg, 0,2 mmol) y TEA (695 μL, 5,0 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 110 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 100% de MeCN en agua (0,1% de NH₄OH)) para obtener 6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (350 mg, 97%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 361 [M+H]⁺.

6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



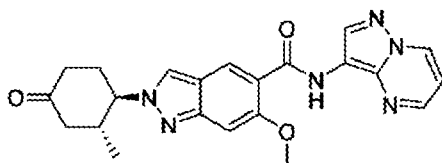
A una solución de 6-metoxi-2-((7R,8R)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (340 mg, 0,9 mmol) en THF (5 mL) / agua (5 mL) se adicionó HCl (12N) (2,0 mL, 24,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado acuoso, se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (100 mL × 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (290 mg, 97%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 317 [M+H]⁺.

Ácido 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico



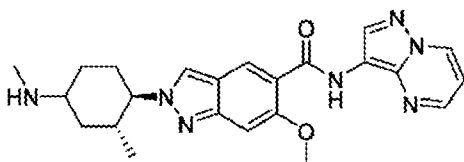
A una suspensión de 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (285 mg, 0,9 mmol) en MeOH (5 mL) / agua (2,5 mL) se adicionó NaOH (144 mg, 3,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se acidificó hasta pH 5 con 2N HCl y luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener ácido 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico (270 mg, 99%) como una goma incolora. MS ESI, m/z = 303 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



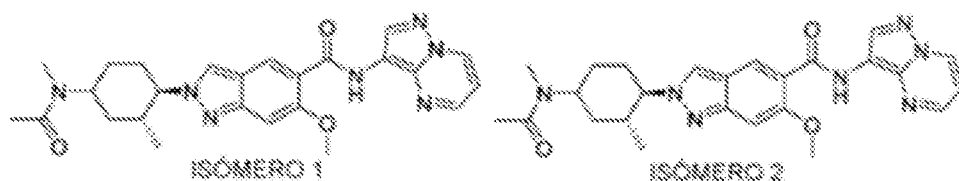
A una solución de ácido 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico (265 mg, 0,9 mmol) y HATU (367 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 mL) bajo atmósfera de N₂ se adicionó DIPEA (612 µL, 3,5 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 15 min, seguido de la adición de pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-amina (**Int I-5**) (176 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y luego se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH₄OH)) para obtener 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (230 mg, 63%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 419 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



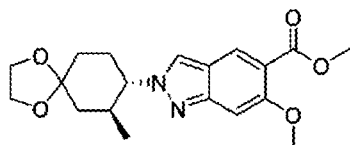
A una solución de 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (105 mg, 0,3 mmol) y metanamina (31% en peso en MeOH) (126 mg, 1,3 mmol) en DCE (5 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (106 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH₄OH)) para obtener 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (100 mg, 92%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 434 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((1R,2R,4R*)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 60) e Isómero 2 (Ejemplo 61)



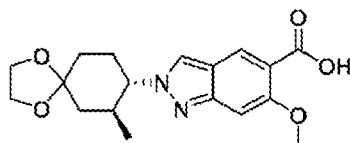
A una solución de 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (95 mg, 0,2 mmol) y TEA (122 μ L, 0,9 mmol) en DCM (2 mL) se adicionó anhídrido acético (45 mg, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener 6-metoxi-2-((1R,2R)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida. Este material se separó mediante HPLC prep. quiral (Chiralpak® IH, 5 μ m 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0.1% de 2N NH_3 -MeOH) en MeOH en 7,5 min; 20,0 mL/min) para obtener 6-metoxi-2-((1R,2R,4R*)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida Isómero 1 (20 mg, 19%, 99,9%ee) y 6-metoxi-2-((1R,2R,4R*)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida Isómero 2 (68 mg, 65%, 100%ee), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (2 : 3 mezcla de rotámeros) δ 10.36 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56/8.53 (s, 1H)(rotamers), 8.54 (dd, 1H), 8.47/8.46 (s, 1H)(rotamers), 7.24/7.21 (s, 1H)(rotamers), 7.05 (dd, 1H), 4.45 - 4.59/3.8 - 3.93 (m, 1H) (rotamers), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.86/2.73 (s, 3H) (rotamers), 1.97 - 2.38 (m, 6H), 1.43 - 1.89 (m, 4H), 0.53 - 0.65 (m, 3H). MS ESI, m/z = 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Isómero 2:** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (1 : 1 mezcla de rotámeros) δ 10.36 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.63/4.02 (br. s, 1H) (rotamers), 4.38 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.65 - 2.93 (m, 3H), 1.26 - 2.39 (m, 10H), 0.94 - 1.21 (m, 3H). MS ESI, m/z = 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



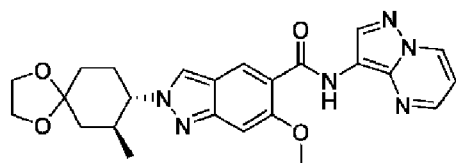
Una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol (**Int IV-5**) (1,0 g, 2,6 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (384 mg, 0,5 mmol) y DIPEA (2,3 mL, 13,1 mmol) en MeOH (60 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 110 $^\circ\text{C}$ durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de NH_4OH)) para obtener 6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (860 mg, 91%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ácido 6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxílico



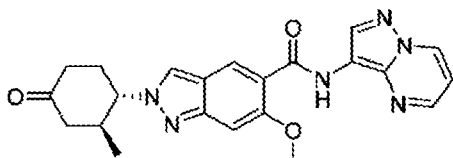
A una suspensión de 6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (850 mg, 2,4 mmol) en MeOH (6 mL) bajo atmósfera de N_2 se adicionó una solución de LiOH (169 mg, 7,1 mmol) en agua (6 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 6 con HCl 0,1 N y luego se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener ácido 6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxílico crudo (720 mg) que contiene 32% de ácido 6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-oxociclohexil)-2H-indazol-5-carboxílico como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



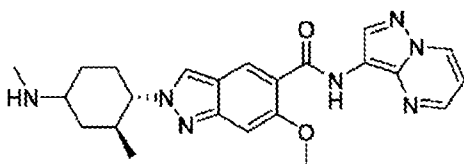
A una solución de ácido 6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxílico crudo (710 mg) y DIPEA (1,4 mL, 8,2 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó HATU (935 mg, 2,5 mmol), seguido de la adición de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (412 mg, 3,1 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. El producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de NH₄OH)) para obtener 6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (640 mg, 68%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 463 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



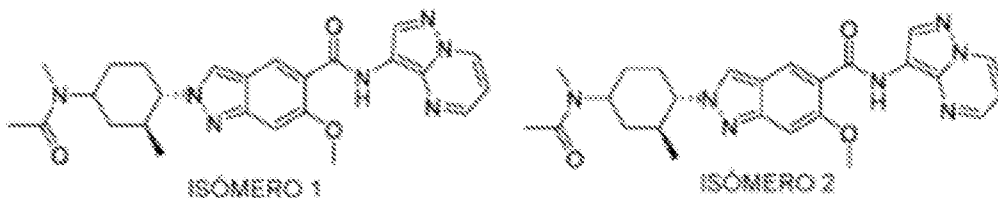
A una suspensión de 6-metoxi-2-((7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (630 mg, 1,4 mmol) en THF (8 mL) se adicionó HCl 2,4N (10,0 mL, 24,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado acuoso y luego se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (570 mg, 100%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 419 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de 6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-oxociclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (200 mg, 0,5 mmol) y metanamina (30% en peso en MeOH) (495 mg, 4,8 mmol) en DCE (6 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (203 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 100% de MeCN en agua (0,05% de NH₄OH)) para obtener 6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (170 mg, 82%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 434 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((1S,2S,4R*)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 62) e Isómero 2 (Ejemplo 63)

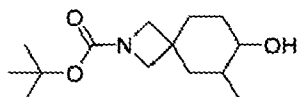


A una solución de 6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-(metilamino)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (160 mg, 0,4 mmol) y TEA (257 µL, 1,9 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó anhídrido acético (94 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 6-metoxi-2-((1S,2S)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. El sólido se separó mediante HPLC (Chiralpak® IH, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 80% de MTBE (0,1% de 2N NH₃-MeOH) en MeOH en 14 min; 20,0 mL/min) para obtener 6-metoxi-2-((1S,2S,4R*)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (17 mg, 10%, 99,4%ee) y 6-metoxi-2-((1S,2S,4R*)-2-metil-4-(N-metilacetamido)ciclohexil)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (59 mg, 34%, 99,9%ee), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (3 : 4 mezcla de rotámeros) δ 10.36 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56/8.53 (s, 1H) (rotamers), 8.54 (dd, 1H), 8.47/8.46 (s, 1H) (rotamers), 7.24/7.21 (s, 1H) (rotamers),

7.05 (dd, 1H), 4.45 - 4.56/3.82 - 3.93 (m, 1H) (rotamers), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.86/2.73 (s, 3H) (rotamers), 1.94 - 2.39 (m, 6H), 1.44 - 1.87 (m, 4H), 0.54 - 0.65 (m, 3H). MS ESI, m/z = 476 $[M+H]^+$. **Isomer 2:** 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (2 : 3 mezcla de rotámeros) δ 10.36 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.63/4.02 (br. s, 1H) (rotamers), 4.38 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.61 - 2.93 (m, 3H), 1.25 - 2.43 (m, 10H), 0.95 - 1.17 (m, 3H). MS ESI, m/z = 476 $[M+H]^+$.

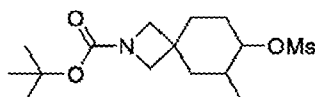
rel-2-((6S,7R)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida Isómero 1 (Ejemplo 64) e Isómero 2 (Ejemplo 65)

7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo



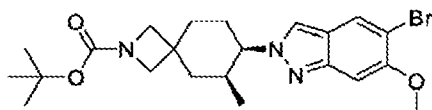
Se adicionó $NaBH_4$ (388 mg, 10,3 mmol) en porciones durante un período de 5 min a una solución de 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (**Int III-4**) (1,3 g, 5,1 mmol) en MeOH (20 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La reacción se extinguió con agua (5 mL) y se concentró directamente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 30 a 40% de EtOAc en PE) para obtener 7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 92%) (cis/trans 1:2) como un aceite amarillo.

6-metil-7-(metilsulfoniloxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo



Se adicionó MsCl (1,6 g, 14,1 mmol) gota a gota durante un período de 5 min a una solución de TEA (2,6 mL, 18,8 mmol) y 7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 4,7 mmol) (cis/trans 1:2) en DCM (25 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (100 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó para obtener 6-metil-7-(metilsulfoniloxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo crudo (1,5 g) (predominantemente isómero trans) como un aceite amarillo. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

(6S,7R)-7-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-terc-butilo



Se adicionó lentamente KOH (1,2 g, 22,0 mmol) a una solución de 6-metil-7-(metilsulfoniloxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo crudo (1,5 g) (predominantemente isómero trans) y 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (1,0 g, 4,4 mmol) en DMF (20 mL) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con agua (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 20 a 30% de EtOAc en PE), para obtener 7-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-(6S,7R)-terc-butilo crudo (400 mg) como un sólido amarillo. m/z (ESI+) $[M-tBu]^+$ = 408/410.

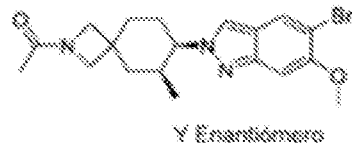
rac-5-bromo-6-metoxi-2-((6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2H-indazol



Se adicionó TFA (4 mL) gota a gota a una solución de 7-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-(6S,7R)-terc-butilo crudo (400 mg) en DCM (20 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se removió bajo presión reducida

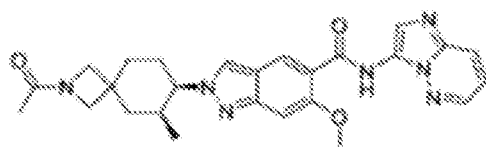
para dar la sal de TFA cruda de *rac*-5-bromo-6-metoxi-2-((6*S*,7*R*)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2*H*-indazol (500 mg), que se usó sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 364/366 $[M+H]^+$.

***rac*-1-((6*S*,7*R*)-7-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)etanona**



Se adicionó cloruro de acetilo (223 μ L, 3,1 mmol) gota a gota a una solución de la sal de TFA crudo de *rac*-5-bromo-6-metoxi-2-((6*S*,7*R*)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2*H*-indazol (500 mg) y TEA (1,5 mL, 10,5 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La reacción se extinguió con agua (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 50 - 100% de MeCN en agua (0,05% de $HCOOH$)) para obtener *rac*-1-((6*S*,7*R*)-7-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)etanona (190 mg, 45%) como un sólido amarillo. m/z (ESI+) $[M+H]^+$ = 406, 408.

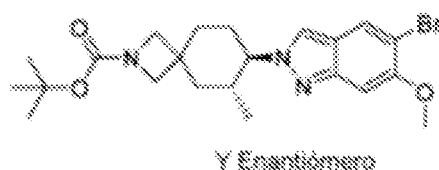
***rel*-2-((6*S*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida Isómero 1 (Ejemplo 64) e Isómero 2 (Ejemplo 65)**



Se adicionó $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0,04 mmol) a una solución de dppp (41 mg, 0,1 mmol), TEA (123 μ L, 0,9 mmol), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (174 mg, 1,3 mmol) y *rac*-1-((6*S*,7*R*)-7-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)etan-1-ona (180 mg, 0,4 mmol) en MeCN (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche bajo atmósfera de CO a 15 atm. El producto crudo se enfrió a ta y se purificó directamente mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 50% a 55% de MeCN en agua (0,1% de $HCOOH$)). Luego, el material obtenido se purificó mediante HPLC prep. (columna XBridge Prep OBD C18, 30 $\times$ 150 mm 5 μ m; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mM + 0,1% de NH_4OH), fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 20% B a 47% B en 7 min) para obtener *rel*-2-((6*S*,7*R*)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. El sólido se separó mediante SFC prep. quiral (columna CelluCoat, 250 $\times$ 30 mm, 5 μ m, con fase móvil 30% de MeOH en CO_2 a 120 bar y 40 C, y una velocidad de flujo de 100 mL/min) para dar *rel*-2-((6*S*,7*R*)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (37 mg, 21%, 100%ee) y *rel*-2-((6*S*,7*R*)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (34 mg, 19%, 100%ee). Ambos isómeros se recolectaron como gomas. La 1H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) (3 : 4 mezcla de rotámeros) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.55 - 8.61 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30/7.29 (s, 1H) (rotamers), 7.22 (dd, 1H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.83 - 3.93 (m, 2H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 1.93 - 2.41 (m, 5H), 1.77 (br. s, 3H), 1.67 - 1.76 (m, 2H), 0.57/0.56 (d, 3H) (rotamers). m/z (ESI+) $[M+H]^+$ = 488.

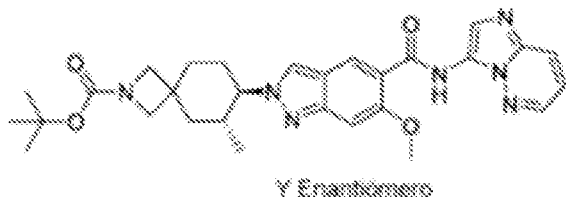
***rel*-2-((6*R*,7*R*)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida Isómero 1 (Ejemplo 66) e Isómero 2 (Ejemplo 67)**

(6*R*,7*R*)-7-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *rac*-terc-butilo



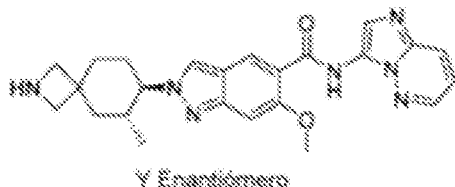
Se adicionó KOH (1,4 g, 25,0 mmol) a una solución de (6R,7S)-6-metil-7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de roc-terc-butilo (**Int III-5**) (3,0 g, 9,0 mmol) y 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (1,9 g, 8,2 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 50 a 90% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener (6R,7R)-7-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de roc-terc-butilo (0,5 g, 13%) como un sólido amarillo. m/z (ESI+) [M+H]⁺ = 464/466.

(6R,7R)-7-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de rac-terc-butilo



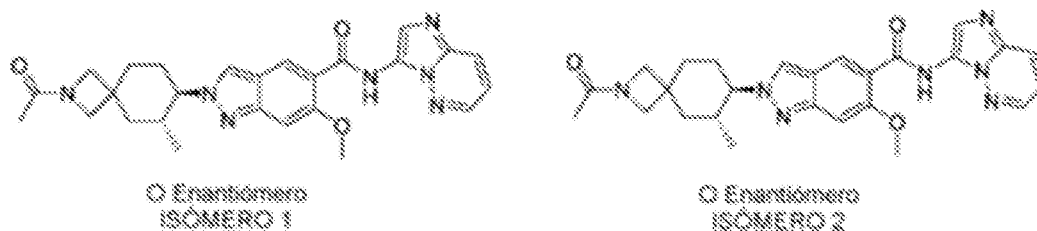
Una solución de Imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (255 mg, 1,9 mmol), dppp (82 mg, 0,2 mmol), Pd(OAc)₂ (44 mg, 0,2 mmol), TEA (588 mg, 5,8 mmol) y (6R,7R)-7-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de roc-terc-butilo (450 mg, 1,0 mmol) en MeCN (8 mL) bajo atmósfera de CO a 15 atm y 90 °C se agitó durante 12 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 40 a 90% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener (6R,7R)-7-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de roc-terc-butilo crudo (450 mg) como un aceite amarillo. m/z (ESI+) [M+H]⁺ = 546.

rac-N-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A (6R,7R)-7-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de roc-terc-butilo crudo (450 mg) se adicionó TFA (2 mL, 26,0 mmol) en DCM (4 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se removió bajo presión reducida para obtener la sal de TFA cruda de rac-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2H-indazol-5-carboxamida (350 mg) como un aceite amarillo. El producto se usó sin purificación adicional. m/z (ESI+) [M+H]⁺ = 446.

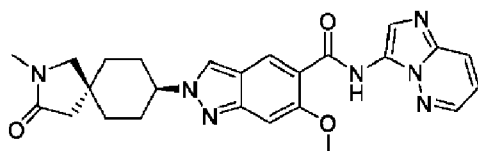
rel-2-((6R,7R)-2-Acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida Isómero 1 (Ejemplo 66) e Isómero 2 (Ejemplo 67)



La sal de TFA cruda de rac-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2H-indazol-5-carboxamida (350 mg) se adicionó a TEA (195 mg, 1,9 mmol) en DCM (8 mL) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 5 min y luego se adicionó anhídrido acético (99 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se extinguió con agua (5 mL) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 20 a 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener rac-2-((6R,7R)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido

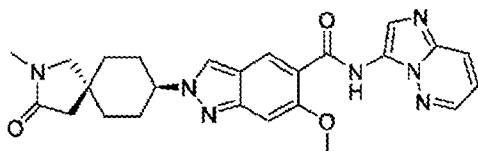
amarillo. Los isómeros se separaron mediante HPLC prep. quiral (CHIRALPAK IF, 2×25cm, 5 µm; fase móvil A: MTBE (2 mM NH₃-MeOH), fase móvil B: MeOH; velocidad de flujo: 17 mL/min; isocrático 50% B en 18 min) para obtener rel-2-((6*R*,7*R*)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (95 mg, 30%, 100%*ee*) e Isómero 2, que después de una segunda purificación por HPLC prep. (columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua(NH₄HCO₃ 10 mM + 0,1% de NH₄OH), fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 20% B a 40% B en 7 min) produjo rel-2-((6*R*,7*R*)-2-acetil-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (66 mg, 21%, 99%*ee*). Ambos isómeros se recolectaron como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (1 : 1 mezcla de rotámeros) δ 11.04 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.580/8.577 (s, 1H) (rotamers), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.06 - 4.17 (m, 1H), 3.93 - 4.01/3.65 - 3.73 (m, 2H) (rotamers), 3.80/3.53 (s, 2H) (rotamers), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 1.90 - 2.05 (m, 4H), 1.80/1.77 (s, 3H) (rotamers), 1.60 - 1.73 (m, 1H), 1.38 - 1.49 (m, 1H), 0.60/0.58 (d, 3H) (rotamers). *m/z* (ESI+) [M+H]⁺ = 488. **Isómero 2:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (1 : 1 mezcla de rotámeros) δ 11.04 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.55 - 8.61 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.05 - 4.17 (m, 1H), 3.92 - 4.00/3.65 - 3.72 (m, 2H) (rotamers), 3.79/3.52 (s, 2H) (rotamers), 2.05 - 2.20 (m, 1H), 1.89 - 2.05 (m, 4H), 1.79/1.76 (s, 3H) (rotamers), 1.61 - 1.72 (m, 1H), 1.42 (t, 1H), 0.59/0.57 (s, 3H) (rotamers). *m/z* (ESI+) [M+H]⁺ = 488.

***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*s*,8*s*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 68)**



Se adicionó ácido metildifenilsilanocarboxílico (95 mg, 0,4 mmol) y KF (23 mg, 0,4 mmol) a la cámara A de un reactor de gas COWare seco y enjuagado con N₂. Se adicionaron (5*s*,8*s*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**Int IV-6**) (35 mg, 0,3 mmol), dppp (14 mg, 0,03 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (80 mg, 0,6 mmol) y DIPEA (138 µL, 0,8 mmol) en MeCN anhidro desgasificado (1 mL) a la cámara B. Luego, se adicionó DMSO (350 µL) a la cámara A y la cámara B se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción en la cámara B se extinguió con NaHCO₃ saturado acuoso, se concentró bajo presión reducida, se disolvió en DCM (30 mL) y se cargó en un cartucho de intercambio Isolute®SCX2 de 5 g. El cartucho se lavó con DCM/MeOH (1:1; 100 mL), luego se eluyó con solución de DCM /NH₃-MeOH 4N (1:1; 100 mL) y luego con solución de NH₃-MeOH 2N (100 mL) para dar un sólido amarillo oscuro. El sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 2,5% de solución de 2N NH₃-MeOH en DCM) para dar un sólido amarillo. El sólido se suspendió y se agitó en MeCN (2 mL) a temperatura ambiente durante 48 h. Luego, la suspensión se filtró y se lavó con MeCN enfriado con hielo (500 µL × 2) para dar *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*s*,8*s*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (36 mg, 58%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.35 - 8.44 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 4.36 - 4.46 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 1.97 (d, 2H), 1.68 (td, 2H). MS ESI, *m/z* = 474 [M+H]⁺.

***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*r*,8*r*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 69)**

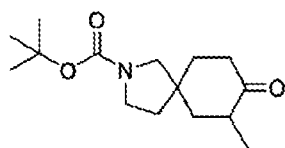


Se adicionó ácido metildifenilsilanocarboxílico (88 mg, 0,4 mmol) y KF (21 mg, 0,4 mmol) a la cámara A de un reactor de gas COWare seco y enjuagado con N₂. Se adicionó (5*r*,8*r*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**Int IV-7**) (49 mg, 0,1 mmol), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (27 mg, 0,2 mmol), dppp (13 mg, 0,03 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol) y DIPEA (127 µL, 0,7 mmol) en MeCN anhidro desgasificado (1 mL) a la cámara B. Luego, se adicionó DMSO (200 µL) a la cámara A y la cámara B se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción en la cámara B se extinguió con NaHCO₃ saturado acuoso, se concentró bajo presión reducida, se disolvió en DCM (30 mL) y se cargó en un cartucho de intercambio Isolute®SCX2 de 5 g. El cartucho SCX2 cargado se lavó con DCM/MeOH (1:1; 100 mL), luego se eluyó con solución de DCM /NH₃-MeOH 4N (1:1; 100 mL) y luego con solución de NH₃-MeOH 2N (100 mL) para dar un sólido amarillo oscuro. El sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 2,5% de solución de 2N NH₃-MeOH en DCM) para dar un sólido amarillo, que se suspendió y se agitó en MeCN (3 mL) a temperatura ambiente durante 48 h. La suspensión se filtró y se lavó con MeCN enfriado con hielo (500

$\mu\text{L} \times 2$) para dar un sólido. El sólido se disolvió en 15 mL de MeCN hirviendo y se concentró lentamente hasta 5 mL bajo presión reducida a 45 °C para dar una suspensión, que se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con MeCN enfriado con hielo ($500 \mu\text{L} \times 2$) para dar *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*R*,8*R*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (46 mg, 90%) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.28 (s, 1H), 8.8 - 8.84 (m, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.40 (tt, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.87 (t, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.22 - 2.30 (m, 2H), 2.04 - 2.15 (m, 2H), 1.91 - 1.98 (m, 2H), 1.65 (td, 2H). MS ESI, m/z = 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

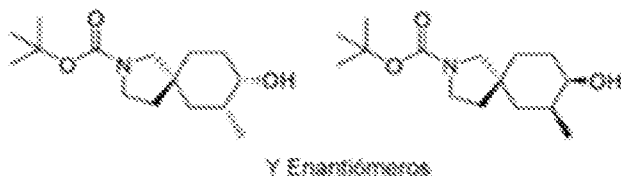
***rel*-2-((5*R*,7*R*,8*R*)-2,7-Dimetil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida o *rel*-2-((5*R*,7*S*,8*S*)-2,7-Dimetil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 70), Isómero 2 (Ejemplo 71), Isómero 3 (Ejemplo 72) e Isómero 4 (Ejemplo 73)**

7-metil-8-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo



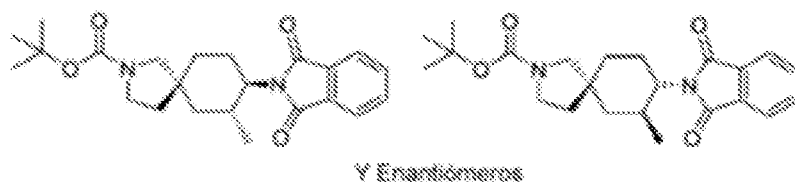
A una solución de 8-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (15,0 g, 59,2 mmol) en THF (150 mL) se adicionó LiHMDS 1M en THF (118,5 mL, 118,5 mmol) gota a gota durante un período de 20 min a -78 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. Posteriormente, se adicionó lentamente yodometano (7,4 mL, 118,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a t_a y se agitó durante 15 h. Luego, la reacción se extinguió con solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 mL) y se extrajo con EtOAc ($250 \text{ mL} \times 3$). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 5 - 20% de EtOAc en PE) para obtener 7-metil-8-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,6 g, 42%) como un semisólido amarillo. MS ESI, m/z = 212 $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$.

Mezcla de (5*R*,7*R*,8*S*)-7,8-dihidroxi-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*R*)-7,8-dihidroxi-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo



A una solución de 7-metil-8-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 18,7 mmol) en THF (70 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 se adicionó tri-*sec*-butilborohidruro de litio 2M en THF (18,7 mL, 37,4 mmol) durante un período de 1 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se extinguió con acetona (20 mL) y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 25 - 50% de EtOAc en PE) para obtener una mezcla de (5*R*,7*R*,8*S*)-7,8-dihidroxi-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*R*)-7,8-dihidroxi-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo (4,8 g, 95%) como un aceite amarillo pálido. MS ESI, m/z = 214 $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$.

Mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*S*)-8-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo



A una solución de una mezcla de (5*R*,7*R*,8*S*)-7,8-dihidroxi-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*R*)-7,8-dihidroxi-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo (3,4 g, 12,6 mmol), trifenilfosfina (6,6 g, 25,2 mmol) e isoindolina-1,3-diona (2,8 g, 18,9 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 se

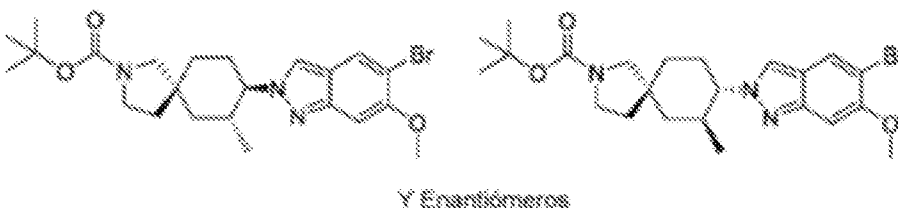
adicionó DIAD (4,9 mL, 25,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en salmuera (200 mL) y se extrajo con EtOAc (250 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con DCM) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de NH₄OH)) para obtener una mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*S*)-8-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo (1,9 g, 37%) como un sólido amarillo pálido. MS ESI, *m/z* = 384 [M-*t*Bu+CH₃CN]⁺.

10 **Mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-amino-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*S*)-8-amino-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo**



15 A una solución de una mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*S*)-8-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo (1,9 g, 4,6 mmol) en EtOH (30 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (80% en agua) (2,9 g, 46,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con DCM) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para dar la sal de formiato del compuesto del título. El formiato se disolvió en agua (50 mL), se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ a pH 9 y luego se extrajo con EtOAc (100 mL×2) y cloroformo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener una mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-amino-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*S*)-8-amino-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo (380 mg, 31%) como un aceite amarillo pálido. MS ESI, *m/z* = 269 [M+H]⁺.

30 **Mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo**



35 A una solución de una mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-amino-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*S*)-8-amino-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo (360 mg, 1,3 mmol) en *i*-PrOH (15 mL) se adicionó 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (384 mg, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h, luego se enfrió a 30 °C, seguido de la adición de *tri-n*-butilfosfina (814 mg, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) para obtener una mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo y (5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo (440 mg, 69%) como un sólido amarillo pálido. MS ESI, *m/z* = 478/480 [M+H]⁺.

45 **Mezcla de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decano y *rac*-(5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decano**



Y Enantiómeros

A una solución de una mezcla de (5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-terc-butilo y (5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de *rac*-terc-butilo (410 mg, 0,9 mmol) en dioxano (4 mL) se adicionó HCl 4*N* en dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener la mezcla cruda de las sales de HCl de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decano y *roc*-(5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decano (354 mg), que se usó directamente sin purificación adicional. MS ESI, *m/z* = 378/380 [*M*+*H*]⁺.

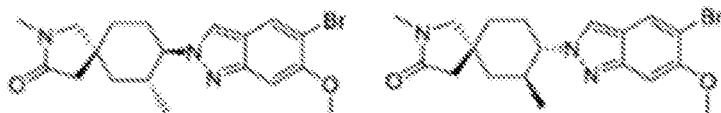
Mezcla de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decano y *rac*-(5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decano



Y Enantiómeros

A la mezcla cruda de las sales de HCl de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decano y *rac*-(5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-7-metil-2-azaespiro[4.5]decano (354 mg, 0,9 mmol), ácido acético (51 mg, 0,9 mmol) y solución acuosa de formaldehído (40% en peso) (674 mg, 8,3 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (362 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeOH en agua (2% de NH₄OH)) para obtener una mezcla de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decano y *roc*-(5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decano (335 mg, 100%) como un sólido amarillo pálido. MS ESI, *m/z* = 392/394 [*M*+*H*]⁺.

Mezcla de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona y *rac*-(5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona



Y Enantiómeros

A una solución de una mezcla de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decano y *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decano (310 mg, 0,8 mmol) en THF (25 mL) se adicionó solución de yodo (1,5 g, 5,9 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, seguido de la adición de bicarbonato de sodio (664 mg, 7,9 mmol) en agua (10 mL). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ hasta que el color se volvió amarillo claro y luego se extrajo con DCM (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Waters XSelect CSH Fluoro-Fenilo OBD, 5 μm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 32 - 42% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 12 min; 60 mL/min) para obtener una mezcla de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona y *rac*-(5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona que contiene 40% de 8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona (120 mg) como un sólido amarillo pálido, que se usó sin separación adicional.

***rel*-2-((5*R*,7*R*,8*R*)-2,7-Dimetil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida o *rel*-2-((5*R*,7*S*,8*S*)-2,7-Dimetil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 70), Isómero 2 (Ejemplo 71), Isómero 3 (Ejemplo 72) e Isómero 4 (Ejemplo 73)**

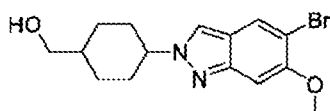


Y Enantiómeros
Isómeros 1 - 4

Una suspensión de una mezcla de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona y *rac*-(5*R*,7*S*,8*S*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona que contiene 40% de 8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2,7-dimetil-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona (115 mg), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (80 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol), dppp (41 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (183 mg, 1,4 mmol) en MeCN (15 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 -100% de acetonitrilo en agua (0,05% de FA)) para obtener una mezcla de *rel*-2-((5*R*,7*R*,8*R*)-2,7-dimetil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida y *rel*-2-((5*R*,7*S*,8*S*)-2,7-dimetil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómeros 1 - 4 que contienen 40% de 2-(2,7-dimetil-1-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida. Los productos deseados se separaron del subproducto y se separaron por tres corridas de HPLC prep. quirales, consecutivas (primera corrida: Chiralpak® IA, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,1% de 2*N* NH₃-MeOH) en EtOH; 20,0 mL/min; segunda y tercera corrida: Chiralpak® ID, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,1% de 2*N* NH₃-MeOH) en MeOH en 16 min; 20,0 mL/min) para obtener los siguientes cuatro isómeros como sólidos amarillo pálido: Isómero 1 (7 mg, 5%), Isómero 2 (7 mg, 5%), Isómero 3 (5 mg, 3%) e Isómero 4 (5 mg, 3%). Los isómeros 1 y 2 son enantiómeros entre sí, la LCMS/¹H RMN obtenida para ambos isómeros es idéntica; el isómero 3 y el isómero 4 son enantiómeros entre sí y la LCMS/¹H RMN obtenida para ambos isómeros es idéntica. **Isómero 1/Isómero 2:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.06 - 4.17 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.04 - 2.27 (m, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.83 (m, 2H), 1.54 - 1.66 (m, 1H), 1.34 (t, 1H), 0.57 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 488 [M+H]⁺. **Isómero 3/Isómero 4:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.07 - 4.17 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.06 - 2.28 (m, 4H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 2H), 1.51 - 1.63 (m, 1H), 1.33 (t, 1H), 0.57 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 488 [M+H]⁺.

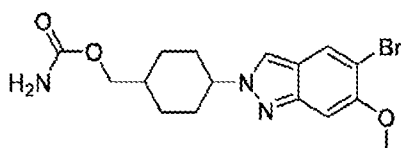
***N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 74) e Isómero 2 (Ejemplo 75)**

(4-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)metanol



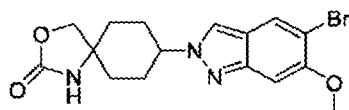
A una solución de (4-aminociclohexil)metanol (2,0 g, 15,5 mmol) en *i*-PrOH (20 mL) a temperatura ambiente se adicionó 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (4,0 g, 15,5 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de tri-*n*-butilfosfina (15,7 g, 77,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 20 - 50% de EtOAc en PE) para obtener un aceite amarillo. El aceite se cristalizó posteriormente a partir de EtOAc (2 mL) / PE (12 mL) para obtener (4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)metanol (900 mg, 17%) como un sólido incoloro. El filtrado de la cristalización se concentró bajo presión reducida para dar (4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)metanol (5,0 g, 47% en peso) como un sólido, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI, *m/z* = 339/341 [M+H]⁺.

Carbamato de (4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)metilo



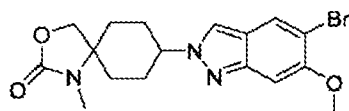
A una solución de (4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metanol crudo (47% en peso) (4,9 g) en DCM (20 mL) a 0 °C se adicionó isocianato de 2,2,2-tricloroacetilo (1,5 g, 8,2 mmol). La solución resultante se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Posteriormente, se adicionó MeOH y K₂CO₃ (94 mg, 0,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 h. La reacción se extinguió con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en EtOAc/pentano (3/1) (20 mL) para obtener carbamato de (4-(5-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metilo (2,5 g, 96%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 382/384 [M+H]⁺.

8-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona



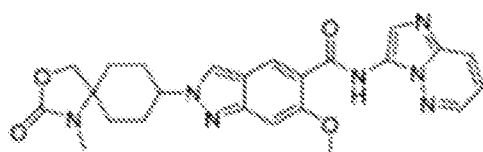
A una solución de óxido de magnesio (728 mg, 18,1 mmol), [acetiloxi(fenil)-λ³-iodanil] acetato (3,5 g, 11,0 mmol) y carbamato de (4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metilo (1,5 g, 3,9 mmol) en DCM (150 mL) a temperatura ambiente se adicionó acetato de rodio(II) (347 mg, 0,8 mmol) durante un período de 3 min bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con DCM (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) y adicionalmente mediante HPLC prep (Waters XSelect CSH C18 OBD, 5 μm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 34 - 35% de MeCN en agua (0,05% TFA) en 8 min; 60 mL/min) para obtener 8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (340 mg, 23%) como un sólido amarillo pálido. MS ESI, m/z = 380/382 [M+H]⁺.

8-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metil-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona

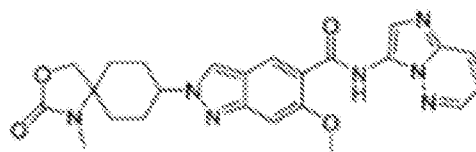


se adicionó yodometano (134 mg, 1,0 mmol) gota a gota a una suspensión de NaH (60% en peso) (19 mg, 0,5 mmol) y 8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (120 mg, 0,3 mmol) en DMF (6 mL) a ta bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 h. La reacción se extinguió con solución de NH₄Cl saturada acuosa (5 mL) y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metil-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (70 mg, 56%) como un sólido rojo. MS ESI, m/z = 380/382 [M+H]⁺.

N-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1-metil-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 74) e Isómero 2 (Ejemplo 75)



ISÓMERO 1



ISÓMERO 2

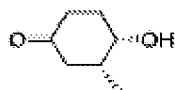
Una suspensión de 8-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metil-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (124 mg, 0,3 mmol), imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (121 mg, 0,9 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol), dppp (41 mg, 0,1 mmol) y TEA (438 μL, 3,2 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 15 atm y 100 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 90% de MeCN en agua (0,1% de FA)) y adicionalmente mediante HPLC prep (Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5 μm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 30 - 60% de MeOH en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 8 min; 60 mL/min) para obtener N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1-metil-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. El sólido se separó mediante HPLC prep. quiral (Chiralpak® IF, 5 μm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0.5% de 2M NH₃-MeOH) en EtOH durante 26 min; 13,0 mL/min) para obtener *rel*-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*r*,8*r*)-1-metil-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (7 mg, 4%, 100%*ee*) y *rel*-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((5*r*,8*r*)-1-metil-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (1 mg, 1%, 98,9%*ee*), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (s,

1H), 7.22 (dd, 1H), 4.65 - 4.73 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.51 - 2.58 (m, 2H), 1.93 - 2.15 (m, 4H), 1.53 (d, 2H). MS ESI, $m/z = 476$ $[M+H]^+$. **Isómero 2:** 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.62 - 8.66 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.48 - 4.61 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.95 - 2.09 (m, 4H), 1.66 - 1.76 (m, 2H). MS ESI, $m/z = 476$ $[M+H]^+$.

rel-2-((1R,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 76), Isómero 2 (Ejemplo 77)

rel-2-((1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 78) e Isómero 2 (Ejemplo 79)

rac-(3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexan-1-ona



Y Enantiómero

Se adicionó HCl ac., (12N) (10,0 mL, 120,0 mmol) a THF (10 mL) y agua (10 mL), seguido de la adición de *rac*-(7R,8S)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (**Int III**) (3,1 g, 18,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 5 - 6 con 30% en peso de solución de NH_4OH , luego la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 50% de EtOAc en PE) para obtener *rac*-(3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexan-1-ona (2,1 g, 91%) como un aceite amarillo. MS ESI, $m/z = 170$ $[M+CH_3CN+H]^+$.

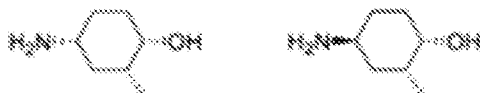
Mezcla de *rac*-(1S,2R,4R)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1S,2R,4S)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol



Y Enantiómeros

A una solución de *rac*-(3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexan-1-ona (2,0 g, 15,6 mmol) en DCE (40 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 se adicionó fenilmetanamina (2,0 g, 18,7 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (9,9 g, 46,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante otras 3 h. La reacción se extinguió con agua (15 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener una mezcla de *rac*-(1S,2R,4R)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1S,2R,4S)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol (2,10 g, 61%) como un sólido marrón.

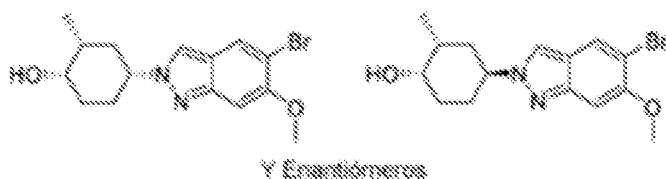
Mezcla de *rac*-(1S,2R,4R)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1S,2R,4S)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol



Y Enantiómeros

A una solución de una mezcla de *rac*-(1S,2R,4R)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1S,2R,4S)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol (2,0 g, 9,1 mmol) en MeOH (30 mL) bajo atmósfera de N_2 se adicionó $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20% en peso) (640 mg, 0,9 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta bajo hidrógeno a 2 atm durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y la torta de gel de sílice se lavó con MeOH (30 mL). La solución de MeOH combinada se concentró bajo presión reducida para obtener una mezcla cruda de *rac*-(1S,2R,4R)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1S,2R,4S)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol (1,20 g, 90% en peso) como un aceite amarillo, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Mezcla de *rac*-(1S,2R,4R)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1S,2R,4S)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol



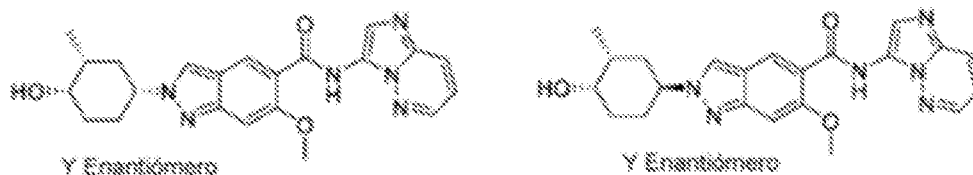
A una solución de 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (2,2 g, 8,4 mmol) en i-PrOH (20 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó una mezcla cruda de *rac*-(1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1*S*,2*R*,4*S*)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol (90% en peso) (1,0 g). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, luego se enfrió a ta, seguido de la adición de tri-*n*-butilfosfina (5,6 g, 27,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 50% de MeOH en agua (0,05% de FA)) para dar una mezcla cruda de *rac*-(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (5,0 g, 45% en peso) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI, *m/z* = 339/341 [M+H]⁺.

Mezcla de *rac*-2-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida y *rac*-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida



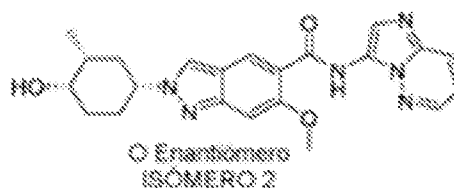
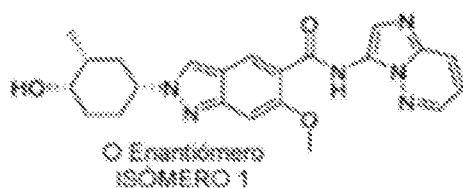
Una suspensión de una mezcla cruda de *rac*-(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (45% en peso) (5,0 g), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (978 mg, 7,3 mmol), Pd(OAc)₂ (291 mg, 1,3 mmol), dppp (1,1 g, 2,7 mmol) y TEA (2,8 mL, 19,9 mmol) en MeCN (80 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 10 atm y 100 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 100% de EtOAc en PE) y adicionalmente mediante SFC prep. (DAICEL DCpak[®] P4VP, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 35% de MeOH (2 mM NH₃-MeOH) en CO₂ (35 °C, 100 bar)) para obtener una mezcla de *rac*-2-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida y *rac*-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (600 mg, 22%) como un sólido amarillo. MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

***rac*-2-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida y *rac*-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida**



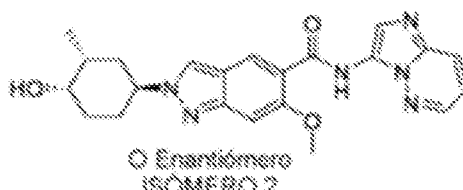
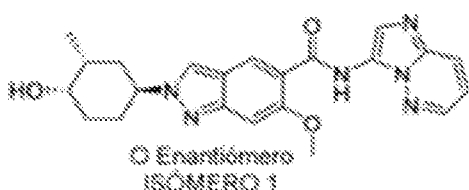
Una mezcla de *rac*-2-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida y *rac*-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (600 mg, 1,4 mmol) se separó por SFC prep. quiral (ChiraLpak[®] IH, 5 µm 30 × 250 mm; isocrática con 32% de MeOH (NH 2 mM ₃-MeOH) en CO₂ (35 °C, 100 bar); 70 mL/min) para obtener *rac*-2-(((1*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (200 mg, 33%) y *rac*-2-(((1*S*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (220 mg, 37%), ambos como sólidos amarillos.

***rel*-2-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 76) e Isómero 2 (Ejemplo 77)**



rac-2-((1R,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (200 mg, 0,5 mmol) se separó adicionalmente y se purificó mediante HPLC prep. quiral (Chiralpak® IA, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de hexano/DCM (75/25, 0.5% de 2M NH₃-MeOH) en EtOH en 23 min; 18,0 ml/min) y HPLC prep. aquiral (para el isómero 1: Waters XSelect CSH C18 OBD, 5µm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 22 - 26% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 7 min; 60 mL/min) para obtener *rel*-2-((1R,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (40 mg, 20%, 100%*ee*) y *rel*-2-((1R,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (40 mg, 20%, 100%*ee*), ambos como sólidos amarillos. La ¹H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.58 (br. s, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.36 - 4.62 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 2.11 - 2.27 (m, 1H), 2.00 (q, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 2H), 1.56 - 1.80 (m, 3H), 0.96 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

***rel*-2-((1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 78) e Isómero 2 (Ejemplo 79)**

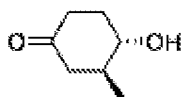


rac-2-((1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (200 mg, 0,5 mmol) se separó adicionalmente mediante HPLC prep. quiral (Chiralpak® ID-2, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,1% de 2N NH₃-MeOH) en MeOH en 19 min; 20,0 mL/min) para obtener *rel*-2-((1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (80 mg, 40%, 98,2%*ee*) y *rel*-2-((1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (80 mg, 40%, 97,9%*ee*), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.68 (tt, 1H), 4.60 (br. s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.71 (dt, 1H), 1.92 - 2.20 (m, 5H), 1.57 - 1.76 (m, 2H), 1.00 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺. **Isómero 2:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.61 (br. s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.67 - 3.76 (m, 1H), 1.92 - 2.21 (m, 5H), 1.58 - 1.75 (m, 2H), 1.00 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

***rel*-2-((1S,3S,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 80) e Isómero 2 (Ejemplo 81)**

***rel*-2-((1R,3S,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida Isómero 1 (Ejemplo 82) e Isómero 2 (Ejemplo 83)**

***rac*-(3S,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexan-1-ona**



y Enantiómero

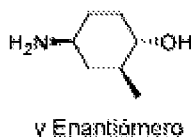
Se adicionó HCl ac. (12N) (8,0 mL, 96,0 mmol) a THF (8 mL) y agua (8 mL) seguido de la adición de *rac*-(7S,8S)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (**Int III-12**) (2,0 g, 11,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. El pH de la mezcla se ajustó a pH 5 - 6 con 30% en peso de solución de NH₄OH, la mezcla luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 50% de EtOAc en PE) para obtener *rac*-(3S,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexan-1-ona (1,3 g, 89%) como un aceite amarillo. MS ESI, *m/z* = 211 [M+2CH₃CN+H]⁺.

***rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(Bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol**

5

A una solución de *rac*-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexan-1-ona (1,3 g, 10,1 mmol) en DCE (50 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó fenilmetanamina (1,3 g, 12,2 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (6,6 g, 30,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante otras 3 h. La reacción se extinguió con agua (10 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 30 - 60% de MeCN en agua (0,1% de NH₄OH)) para obtener *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol (200 mg, 9%) y *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol (700 mg, 32%), ambos como sólidos amarillos. MS ESI, *m/z* = 220 [M+H]⁺.

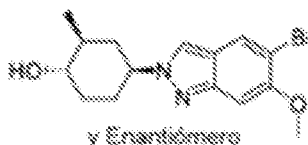
10

***rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-Amino-2-metilciclohexan-1-ol**

A una solución de *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol (180 mg, 0,8 mmol) en MeOH (20 mL) bajo atmósfera de N₂ se adicionó Pd(OH)₂ en carbono (20% en peso) (175 mg, 0,2 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta bajo hidrógeno a 1~2 atm durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y la torta de gel de sílice se lavó con MeOH (100 mL). La solución de MeOH combinada se concentró bajo presión reducida para obtener *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol (100 mg, 94%) como un aceite amarillo, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI, *m/z* = 130 [M+H]⁺.

20

25

***rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol**

A una solución de 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (242 mg, 0,9 mmol) en *i*-PrOH (20 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol (100 mg, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de tri-*n*-butilfosfina (626 mg, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de acetonitrilo en agua (0,05% de FA)) para obtener *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (200 mg, 76%) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI, *m/z* = 339/341 [M+H]⁺.

30

35

***rel*-2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 80) e Isómero 2 (Ejemplo 81)**

40

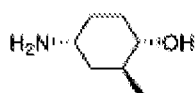


Una suspensión de *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (200 mg, 0,3 mmol), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (40 mg, 0,3 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol), dppp (41 mg, 0,1 mmol)

45

y TEA (164 μ L, 1,2 mmol) en MeCN (50 mL) se agitó bajo atmósfera de CO a 10 atm y 100 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de acetonitrilo en agua (0,05% de FA)) para obtener *rac*-2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida. Este material se separó adicionalmente mediante HPLC prep. quiral (ChiraLpak® IA, 5 μ m 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 10% de MTBE (0,1% de 2*N* NH₃-MeOH) en DCM/MeOH (1:1) en 11 min; 20,0 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (16 mg, 13%, 100%*ee*) y *rel*-2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (16 mg, 13%, 100%*ee*); ambos como sólidos amarillos. La ¹H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.54 - 8.59 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.46 - 4.59 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.02 - 3.14 (m, 1H), 2.02 - 2.16 (m, 2H), 1.96 (td, 2H), 1.70 (q, 1H), 1.37 - 1.58 (m, 2H), 1.01 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

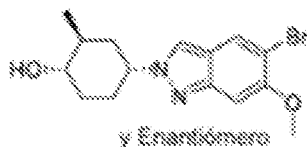
rac-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-Amino-2-metilciclohexan-1-ol



y Enantiómero

A una solución de *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(bencilamino)-2-metilciclohexan-1-ol (600 mg, 2,7 mmol) en MeOH (20 mL) bajo atmósfera de N₂ se adicionó Pd(OH)₂ sobre carbono (20% en peso) (582 mg, 0,6 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta bajo hidrógeno a 1~2 atm durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y la torta de gel de sílice se lavó con MeOH (100 mL). La solución de MeOH combinada se concentró bajo presión reducida para obtener *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-amino-2-metilciclohexan-1-olcrudo (400 mg) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. MS ESI, *m/z* = 130 [M+H]⁺.

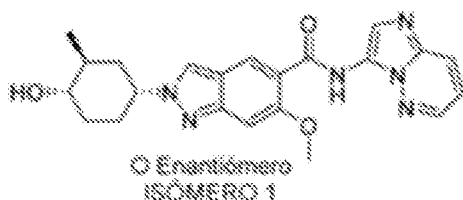
rac-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol



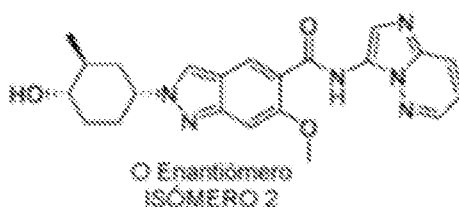
y Enantiómero

A una solución de 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (740 mg, 2,9 mmol) en *i*-PrOH (30 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-amino-2-metilciclohexan-1-ol (380 mg, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de tri-*n*-butilfosfina (1,6 g, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de acetonitrilo en agua (0,05% de FA)) para obtener *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (600 mg, 68%) como un aceite marrón, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI, *m/z* = 339/341 [M+H]⁺.

rel-2-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida Isómero 1 (Ejemplo 82) e Isómero 2 (Ejemplo 83)



○ Enantiómero
ISÓMERO 1

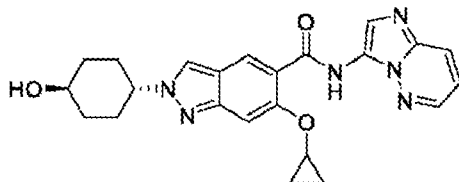


○ Enantiómero
ISÓMERO 2

Se agitó una suspensión de *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (580 mg, 1,7 mmol), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (257 mg, 1,9 mmol), Pd(OAc)₂ (67 mg, 0,3 mmol), dppp (288 mg, 0,7 mmol) y TEA (994 μ L, 7,1 mmol) en MeCN (55 mL) bajo atmósfera de CO a 10 atm y 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de acetonitrilo en agua (0,05% de FA)) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5 μ m 19 $\times$ 250 mm; gradiente de elución con 22 - 32% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 11 min; 25 mL/min) para obtener *rac*-2-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-

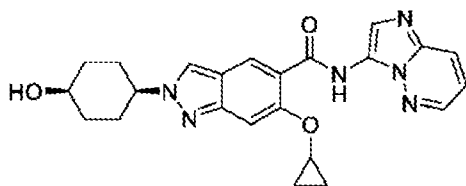
metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC (ChiraLpak® IE, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,1% de 2N NH₃-MeOH) en DCM/MeOH (1:1) en 27 min; 20,0 mL/min) y HPLC prep. aquiral (para el isómero 1: Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5µm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 18 - 48% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (13 mg, 1%, 98,5°/ee) y *rel*-2-(((1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (19 mg, 3%, 99,6°/ee), ambos como sólidos amarillos. **Isómero 1:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.44 - 2.49 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 1.72 - 1.82 (m, 2H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.47 - 1.56 (m, 1H), 1.01 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺. **Isómero 2:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.59 - 4.70 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.30 - 3.37 (m, 1H), 2.45 - 2.50 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 1.71 - 1.83 (m, 2H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 1.47 - 1.56 (m, 1H), 1.01 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

6-Ciclopropoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 84)



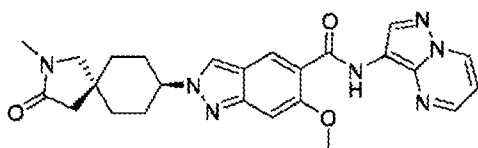
Se adicionó (1*r*,4*r*)-4-(6-Ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol (**Int IV-2**) (80 mg, 0,2 mmol) y Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol) a TEA (61 mg, 0,6 mmol), dppp (17 mg, 0,04 mmol) e imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (54 mg, 0,4 mmol) en MeCN (10 mL) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de CO de 15 atm a 90 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se sometió directamente a cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0% a 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)), seguido de HPLC prep. (Columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0,1% de NH₄OH); fase móvil B: MeCN; gradiente: 25% B a 30% B en 10 min; velocidad de flujo: 60 mL/min) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (17 mg, 20%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.38 - 4.55 (m, 1H), 4.16 - 4.28 (m, 1H), 3.48 - 3.62 (m, 1H), 1.84 - 2.23 (m, 6H), 1.30 - 1.53 (m, 2H), 0.94 - 1.18 (m, 4H). *m/z* (ESI⁺), [M+H]⁺ = 433.

6-Ciclopropoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 85)



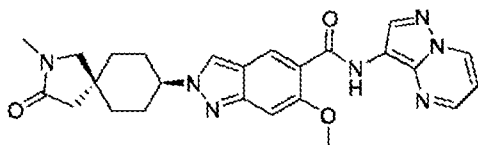
A (1*s*,4*s*)-4-(6-ciclopropoxi-5-yodo-2*H*-indazol-2-il)ciclohexan-1-ol crudo (**Int IV-1**) (70 mg, 0,2 mmol), dppp (7 mg, 0,02 mmol), TEA (98 µL, 0,7 mmol) e imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (54 mg, 0,4 mmol) en MeCN (5 mL) se adicionó Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de CO de 15 atm a 90 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y el disolvente se removió *in vacuo*. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0% a 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 6-ciclopropoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (7 mg, 9%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.43 - 4.59 (m, 2H), 4.20 - 4.29 (m, 1H), 3.86 - 3.93 (m, 1H), 2.22 - 2.39 (m, 2H), 1.72 - 1.95 (m, 4H), 1.57 - 1.72 (m, 2H), 1.07 - 1.15 (m, 2H), 0.97 - 1.07 (m, 2H). *m/z* (ESI⁺), [M+H]⁺ = 433.

6-Metoxi-2-((5*r*,8*r*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 86)



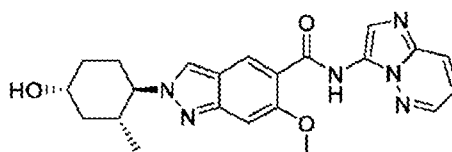
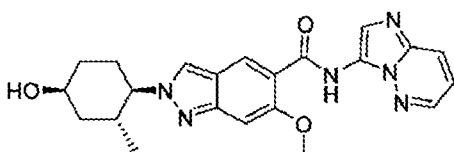
Se adicionó ácido metildifenilsilanocarboxílico (84 mg, 0,4 mmol) y KF (20 mg, 0,4 mmol) a la cámara A de un reactor de gas COware seco y enjuagado con N₂. Se adicionaron (5*r*,8*r*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**Int IV-7**) (47 mg, 0,1 mmol), pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (**Int I-5**) (35 mg, 0,2 mmol), dppp (12 mg, 0,03 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol) y DIPEA (122 µL, 0,7 mmol) en MeCN anhidro desgasificado (1,5 mL) a la cámara B. Luego, se adicionó DMSO (200 µL) a la cámara A y la cámara B se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción en la cámara B se extinguió con NaHCO₃ saturado acuoso, se concentró bajo presión reducida, se disolvió en DCM (30 mL) y se cargó en un cartucho de intercambio Isolute®SCX2 de 5 g. El cartucho se lavó con DCM/MeOH (1:1; 100 mL), luego se eluyó con solución de NH₃-MeOH 4N (100 mL) para dar un sólido marrón oscuro. El sólido marrón se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 2,5% de solución de NH₃-MeOH 2N en DCM) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters XBridge BEH C18 OBD, 5 µm 19 mm × 150 mm; eluido con 10 - 31% de MeCN en agua/MeCN (95/5; 0,2% 26 en peso % de NH₄OH), dentro de los 20 min; velocidad de flujo: 19 mL/min) para dar un sólido amarillo. Este sólido se disolvió en DCM y se cargó en un cartucho de intercambio Isolute®SCX2 de 5 g y el cartucho cargado se lavó con agua (20 mL) y MeOH (50 mL) para remover los subproductos y luego se eluyó con 20 mL de solución de 2N NH₃ en MeOH/DCM (1:1; 100 mL) para obtener 6-metoxi-2-((5*s*,8*s*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (14 mg, 25%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.39 (tt, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.04 - 2.15 (m, 2H), 1.89 - 1.98 (m, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 2H). MS ESI, m/z = 474 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((5*s*,8*s*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 87)



Se adicionó ácido metildifenilsilanocarboxílico (95 mg, 0,4 mmol) y KF (23 mg, 0,4 mmol) a la cámara A de un reactor de gas COware seco y enjuagado con N₂. Se adicionó (5*s*,8*s*)-8-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**Int IV-6**) (52 mg, 0,13 mmol), pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (**Int I-5**) (39 mg, 0,3 mmol), dppp (14 mg, 0,03 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol) y DIPEA (138 µL, 0,8 mmol) en MeCN anhidro desgasificado (1 mL) a la cámara B. Luego, se adicionó DMSO (350 µL) a la cámara A y la cámara B se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción en la cámara B se extinguió con NaHCO₃ saturado acuoso, se concentró bajo presión reducida, se disolvió en DCM (30 mL) y se cargó en un cartucho de intercambio Isolute®SCX2 de 5 g. El cartucho se lavó con DCM/MeOH (1:1; 100 mL), luego se eluyó con solución de NH₃-MeOH 4N (100 mL) para dar un sólido marrón oscuro. El sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 2,5% de solución de NH₃-MeOH 2N en DCM) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Waters XBridge BEH C18 OBD, 5 µm 19 mm × 150 mm; eluido con 5 - 35% de MeCN en agua/MeCN (95/5; 0,2% 26 en peso ac. NH₄OH), pH 10, dentro de 20 min; velocidad de flujo: 19 mL/min) para obtener 6-metoxi-2-((5*s*,8*s*)-2-metil-3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-N-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (3 mg, 5%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.45 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.41 (tt, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.88 (d, 3H), 2.3 - 2.35 (m, 2H), 2.2 - 2.27 (m, 2H), 2.14 (qd, 2H), 1.94 - 1.99 (m, 2H), 1.67 (td, 2H). MS ESI, m/z = 474 [M+H]⁺.

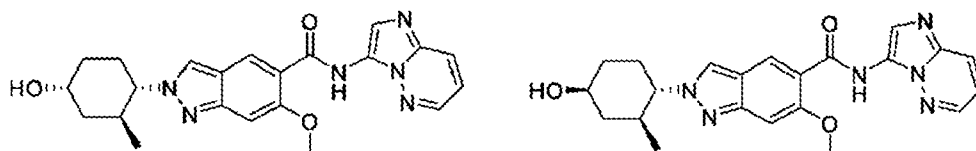
2-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 88) y 2-((1*R*,2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 89)



A una solución de N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*)-2-metil-4-oxociclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-2**) (180 mg, 0,4 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se

adicionó NaBH₄ (33 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La solución de reacción se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 60% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 2-(((1*R*,2*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida como un sólido marrón. Este material se separó mediante HPLC quiral prep. (Chiralpak® ID 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,1% de 2*N* NH₃-MeOH) en MeOH en 19 min; 40 mL/min) para obtener el primer isómero de elución 2-(((1*R*,2*R*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (15 mg, 8%) y el segundo isómero de elución 2-(((1*R*,2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (105 mg, 50%), ambos como sólidos amarillos. **Isómero (1*R*,2*R*,4*S*)**: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.03 - 4.15 (m, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 1H), 2.25 - 2.46 (m, 2H), 1.55 - 1.90 (m, 4H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 0.54 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺. **(1*R*,2*R*,4*R*)-Isómer**: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.02 - 4.11 (m, 1H), 3.54 - 3.71 (m, 1H), 2.10 - 2.26 (m, 1H), 1.86 - 2.10 (m, 4H), 1.28 - 1.48 (m, 1H), 1.09 - 1.26 (m, 1H), 0.57 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

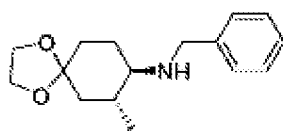
2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 90) y 2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 91)



A una solución de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-1**) (180 mg, 0,4 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaBH₄ (33 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 70% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 2-((1*S*,2*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida como un sólido marrón. Este material se separó mediante HPLC quiral prep. (Chiralpak® IA 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,1% de 2*N* NH₃-MeOH) en MeOH; 20 mL/min) para obtener el primer isómero de elución 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (23 mg, 13%) y el segundo isómero de elución 2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (120 mg, 67%), ambos como sólidos amarillos. **Isómero (1*S*,2*S*,4*R*)**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.02 - 4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.30 - 2.58 (m, 2H), 1.77 - 1.89 (m, 2H), 1.68 - 1.77 (m, 1H), 1.55 - 1.68 (m, 1H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 0.54 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺. **(1*S*,2*S*,4*S*)-Isómer**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03 - 4.11 (m, 1H), 3.54 - 3.68 (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 1.85 - 2.10 (m, 4H), 1.29 - 1.46 (m, 1H), 1.08 - 1.25 (m, 1H), 0.57 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

2-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,4-dimetilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 92) y 2-((1*R*,2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2,4-dimetilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 93)

***rac*-(7*R*,8*R*)-*N*-Bencil-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina**

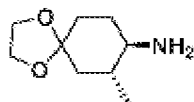


Y Enantiómero

A una solución de 7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (3,0 g, 17,6 mmol) y fenilmetanamina (2,8 g, 26,4 mmol) en tolueno (50 mL) bajo atmósfera de N₂ se adicionó ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (335 mg, 1,8 mmol). La solución resultante se agitó a 120 °C durante 15 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida para dar el intermedio de imina crudo. A una solución de la imina en MeOH (60 mL) a -60 °C se adicionó NaBH₄ (0,6 g, 15,8 mmol) en porciones durante un período de 5 min bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 h, luego se calentó lentamente a ta y se agitó durante 3 h. Se prepararon cinco lotes de solución de producto crudo en paralelo como se describió anteriormente y se combinaron antes de la purificación. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se disolvió

con EtOAc (500 mL) y se lavó con salmuera (300 mL × 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de NH₄HCO₃)) para obtener *rac*-(7*R*,8*R*)-*N*-bencil-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (8,1 g, 35%) como un aceite naranja. MS ESI, *m/z* = 262 [M+H]⁺.

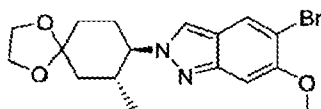
rac-(7*R*,8*R*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina



Y Enantiómero

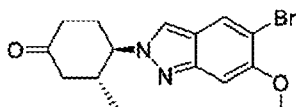
A una solución de *rac*-(7*R*,8*R*)-*N*-bencil-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (8,1 g, 31,0 mmol) en MeOH (100 mL) bajo atmósfera de N₂ se adicionó Pd(OH)₂ sobre carbono (20% en peso) (872 mg, 1,2 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta bajo hidrógeno a 2 atm durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta de celite se lavó con MeOH (150 mL). La solución de MeOH combinada se concentró bajo presión reducida para obtener *rac*-(7*R*,8*R*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina cruda (5,0 g) como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional.

5-Bromo-6-metoxi-2-((7*R*,8*R*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol



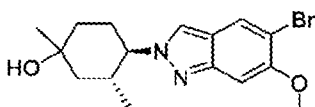
A una solución de 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (**Int I-1**) (10,6 g, 40,9 mmol) en *i*-PrOH (200 mL) a temperatura ambiente se adicionó *rac*-(7*R*,8*R*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina cruda (7,0 g) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, luego se enfrió a ta y seguido de la adición de *tri*-*n*-butilfosfina (41,4 g, 204,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 10% de MeOH en DCM) y además mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de NH₄OH)) para obtener *rac*-5-bromo-6-metoxi-2-((7*R*,8*R*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol como un sólido amarillo. Este material se purificó mediante SFC prep. quiral (ChiralPak® IG, 5 μm 50 × 250 mm; isocrática con 50% de MeOH (0,1% de 2*N* NH₃-MeOH) en CO₂ (35 °C, 100 bar)) para obtener 5-bromo-6-metoxi-2-((7*R*,8*R*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol (3,0 g, 19%, 100% ee) como un sólido gris. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.13 (td, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.26 - 2.43 (m, 1H), 2.19 (td, 1H), 1.75-1.96 (m, 3H), 1.68 (td, 1H), 1.46 (t, 1H), 0.52 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 381/383 [M+H]⁺.

(3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-metilciclohexan-1-ona



A una solución de 5-bromo-6-metoxi-2-((7*R*,8*R*)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2*H*-indazol (185 mg, 0,5 mmol) en THF (5 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó HCl 4*N* acuoso (5 mL, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de NH₄OH a pH~7 y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 50% de EtOAc en PE) para obtener (3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-metilciclohexan-1-ona (160 mg, 98%) como un aceite amarillo. MS ESI, *m/z* = 337/339 [M+H]⁺.

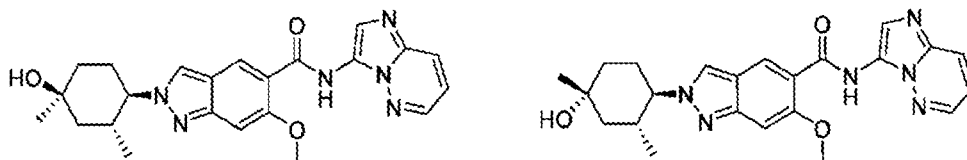
(3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,3-dimetilciclohexan-1-ol



A una solución de (3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-metilciclohexan-1-ona (120 mg, 0,4 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó lentamente bromuro de metilmagnesio 3*N* en THF (178 μL, 0,5 mmol) durante un período de 2 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 h. La reacción se extinguió con agua (1 mL) y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de

MeCN en agua) para obtener (3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,3-dimetilciclohexan-1-ol (80 mg, 64%) como un aceite amarillo. MS ESI, m/z = 353/355 [M+H]⁺.

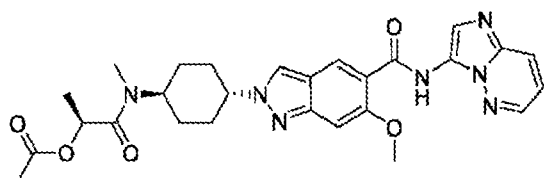
2-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,4-dimetilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 92) y 2-((1*R*,2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2,4-dimetilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 93)



Se agitó una suspensión de (3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,3-dimetilciclohexan-1-ol (80 mg, 0,2 mmol), imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (92 mg, 0,7 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,05 mmol), dppp (37 mg, 0,09 mmol) y TEA (158 μ L, 1,1 mmol) en MeCN (5 mL) bajo atmósfera de CO a 15 atm y 90 °C durante 10 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua) para obtener 2-((1*R*,2*R*)-4-hidroxi-2,4-dimetilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida como un líquido incoloro. Este material se separó mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® BEH C18 OBD, 5 μ m 30 mm $\times$ 150 mm; eluido con 23 - 43% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 7 min; velocidad de flujo: 60 mL/min) para obtener 2-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,4-dimetilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (7 mg, 7%) y 2-((1*R*,2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2,4-dimetilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (20 mg, 20%), ambos como sólidos amarillo pálido. **Isómero (1*R*,2*R*,4*S*):** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.02 - 4.10 (m, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 2.12 (m, 1H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 1.53 - 1.77 (m, 3H), 1.32 - 1.43 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.55 (d, 3H). MS ESI, m/z = 435 [M+H]⁺. **(1*R*,2*R*,4*R*)-isomer:** ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.35 - 8.4 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.94 (td, 1H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 2.48 (qd, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.35 - 1.38 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.70 (d, 3H). MS ESI, m/z = 435 [M+H]⁺.

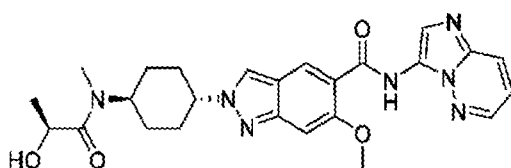
2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 94)

Acetato de (S)-1-(((1*r*,4*S*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo



A una solución de la sal de HCl de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (IntV-3) (140 mg, 0,3 mmol) y TEA (171 μ L, 1,2 mmol) en DCM (7 mL) se adicionó acetato de (5)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (69 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se extinguió con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1%TFA)) para obtener acetato de (S)-1-(((1*r*,4*S*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo (52 mg, 32%) en forma de un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 534 [M+H]⁺.

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 94)

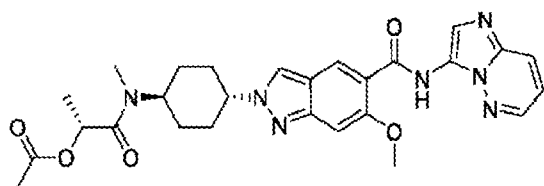


A una solución de acetato de (S)-1-(((1*r*,4*S*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo (41 mg, 0,1 mmol) en THF (1,5 mL) / agua (1,5 mL) se adicionó LiOH

(13 mg, 0,5 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se extinguió con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Waters XSelect CSH Fluoro-Fenilo OBD, 5 µm 19 × 250 mm; gradiente de elución con 30 - 45% de MeCN en agua (0,1% de FA) en 10 min; 25 mL/min) para obtener una mezcla de 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida y 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (85:15) (6 mg, 15%) como un sólido amarillo. Se desconoce la causa de la racemización en este paso. MS ESI, *m/z* = 492 [M+H]⁺. La separación y purificación adicional del producto deseado se describe de acuerdo con Ejemplo 95 a continuación.

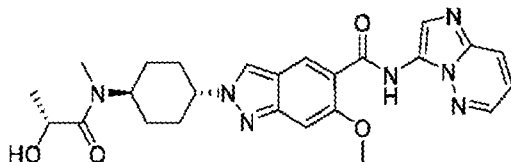
2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 95)

Acetato de (R)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoyl)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metilamino)-1-oxopropan-2-ilo



A una solución de la sal de HCl cruda de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int V-3**) (130 mg, 0,3 mmol) y TEA (159 µL, 1,1 mmol) en DCM (7 mL) se adicionó acetato de (*R*)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (64 mg, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se extinguió con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener acetato de (*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoyl)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metilamino)-1-oxopropan-2-ilo (92 mg, 61%) como un sólido amarillo. MS ESI, *m/z* = 534 [M+H]⁺.

2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 95)

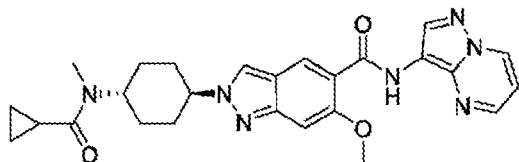


A una solución de acetato de (*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoyl)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)(metilamino)-1-oxopropan-2-ilo (75 mg, 0,1 mmol) en THF (2,5 mL) / agua (2,5 mL) se adicionó LiOH (24 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se extinguió con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18 ExRS 5µm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 11 - 44% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener una mezcla de 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida y 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (85 : 15) (27 mg, 39%) como un sólido amarillo. Se desconoce la causa de la racemización en este paso. Esta mezcla se combinó con la mezcla de productos obtenida en el Ejemplo 94 y se separó mediante HPLC quiral prep. (Chiralpak® IA, 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0.5% de 2N NH₃-MeOH) en MeOH en 20 min; 20,0 mL/min) para obtener 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (4 mg, 100% ee) y 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (13 mg, 99,8% ee), ambos como sólidos amarillos.

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 94): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (4: 5 mezcla de rotámeros) δ 11.05 (s, 1H), 8.56 - 8.67 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.18 - 7.30 (m, 2H), 4.94/4.76 (d, 1H) (rotamers), 4.33-4.59/3.92-4.03 (m, 3H) (rotamers), 4.12 (s, 3H), 2.91/2.77 (s, 3H) (rotamers), 1.60 - 2.27 (m, 8H), 1.22/1.18 (d, 3H) (rotamers). MS ESI, *m/z* = 492 [M+H]⁺.

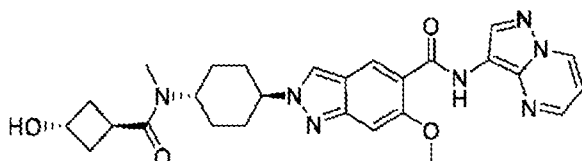
2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 95): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (4: 5 mezcla de rotámerosrotámerosrotámerosrotámeros) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 - 8.68 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.17 - 7.31 (m, 2H), 4.81 (br. s, 1H), 4.34- 4.59/3.91 - 4.05 (m, 3H) (rotamers), 4.12 (s, 3H), 2.91/2.77 (s, 3H) (rotamers), 1.60-2.28 (m, 8H), 1.22/1.18 (d, 3H) (rotamers). MS ESI, *m/z* = 492 [M+H]⁺.

6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 96)



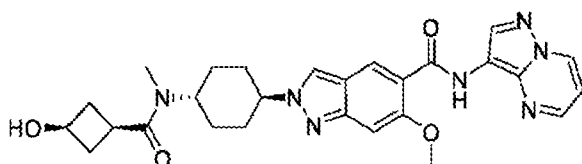
A una solución de la sal de HCl de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (50 mg, 0,1 mmol) y TEA (50 μL, 0,4 mmol) en DCM (2 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó cloruro de ciclopropanocarbonilo (25 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, luego se extinguió con MeOH (0,5 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de NH₄OH)) para obtener 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (29 mg, 54%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2 : 3 Mezcla de rotámerosrotámerosrotámerosrotámerosrotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 - 8.59 (m, 2H), 8.48/8.47 (s, 1H) (rotamers), 7.23/7.20 (s, 1H) (rotamers), 7.05 (dd, 1H), 4.46 - 4.58 (m, 1H), 4.36 - 4.46/4.19 - 4.30 (m, 1H) (rotamers), 4.06 (s, 3H), 3.04/2.77 (s, 3H) (rotamers), 1.72 - 2.28 (m, 8H), 1.58 - 1.71 (m, 1H), 0.60 - 0.84 (m, 4H). MS ESI, *m/z* = 488 [M+H]⁺.

2-((1*R*,4*r*)-4-((1*r*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilciclobutan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 97)



A una solución de ácido (1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutan-1-carboxílico (78 mg, 0,7 mmol) y DIPEA (253 μL, 1,5 mmol) en DMF (6 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó HATU (220 mg, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido de la adición de la sal de HCl de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (220 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, luego se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de FA)) y además mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18 ExRS 5μm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 10 - 41% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*r*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilciclobutan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (182 mg, 73%, 100°ee) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (4 : 5 mezcla de rotámerosrotámerosrotámerosrotámerosrotámerosrotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 - 8.59 (m, 2H), 8.48/8.47 (s, 1H) (rotamers), 7.23/7.21 (s, 1H) (rotamers), 7.05 (dd, 1H), 5.08/5.06 (d, 1H) (rotamers), 4.44 - 4.54 (m, 1H), 4.36 - 4.44/3.54 - 3.64 (m, 1H) (rotamers), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.23 - 3.30/3.10 - 3.21 (m, 1H) (rotamers), 2.75/2.74 (s, 3H) (rotamers), 2.29 - 2.42 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 1.96 - 2.14 (m, 4H), 1.6 - 1.94 (m, 4H). MS ESI, *m/z* = 518 [M+H]⁺.

2-((1*R*,4*r*)-4-((1*s*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclobutan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 98)

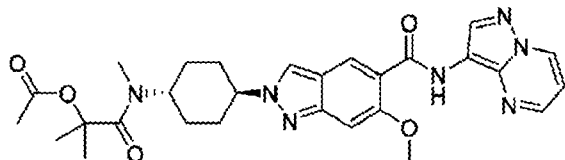


A una solución de ácido (1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutan-1-carboxílico (78 mg, 0,7 mmol) y DIPEA (253 μL, 1,5 mmol) en DMF (6 mL) a ta bajo atmósfera de N₂ se adicionó HATU (220 mg, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 10 min, seguido de la adición de la sal de HCl de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (220 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, luego se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 80% de MeCN en agua (0,1% de FA)) y además mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18 ExRS 5µm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 10 - 41% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener 2-((1*r*,4*r*)-4-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclobutan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (178 mg, 71%, 100°ee) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (1 : 1 mezcla de rotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 - 8.60 (m, 2H), 8.48/8.47 (s, 1H) (rotamers), 7.22/7.20 (s, 1H) (rotamers), 7.05 (dd, 1H), 5.02 - 5.09 (m, 1H), 4.43 - 4.55 (m, 1H), 4.34 - 4.43/3.67 - 3.79 (m, 1H) (rotamers), 4.06 (s, 3H), 3.92 - 4.04 (m, 1H), 2.76 - 2.88 (m, 2H), 2.65 - 2.76/2.30 - 2.43 (m, 4H) (rotamers), 2.15 - 2.26 (m, 2H), 1.59 - 2.14 (m, 8H). MS ESI, *m/z* = 518 [M+H]⁺.

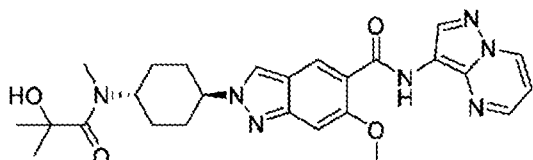
2-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxi-*N*,2-dimetilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 99)

Acetato de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo



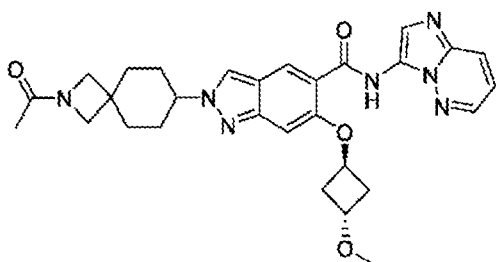
A una solución de la sal de HCl de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (230 mg, 0,5 mmol) y TEA (153 mg, 1,5 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (125 mg, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, luego se extinguió con MeOH (2 mL) y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido. El sólido se lavó con agua (25 mL) y luego con PE/EtOAc (10 : 1) (44 mL) para obtener acetato de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (265 mg, 96%) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional. MS ESI, *m/z* = 548 [M+H]⁺.

2-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxi-*N*,2-dimetilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 99)



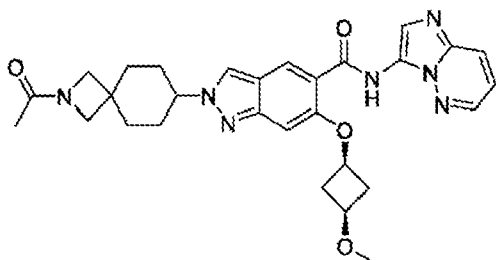
A una suspensión de acetato de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(6-metoxi-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (250 mg, 0,5 mmol) en MeOH (10 mL) / agua (5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaOH (55 mg, 1,4 mmol), seguido de la adición de DCM (1 mL) para disolver el sólido insoluble. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se concentró bajo presión reducida, se redisolvió en MeOH/DMF (2 mL/3 mL) y se purificó mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5 µm 30 × 150 mm; gradiente de elución con 30 - 45% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH) en 7 min; 60 mL/min) para obtener 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxi-*N*,2-dimetilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (215 mg, 93%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2 : 3 mezcla de rotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 5.43/5.32 (s, 1H) (rotamers), 4.69 - 4.93/4.28 - 4.43 (m, 1H) (rotamers), 4.43 - 4.58 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.16/2.71 (s, 3H) (rotamers), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 1.96 - 2.11 (m, 2H), 1.59 - 1.95 (m, 4H), 1.35 (s, 6H). MS ESI, *m/z* = 506 [M+H]⁺.

2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutoxi)-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 100)



Una mezcla de 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-hidroxi-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int V-5**) (20 mg, 0,04 mmol), (1s,3s)-3-metoxiciclobutan-1-ol (45 mg, 0,4 mmol), trifenilfosfina (23 mg, 0,1 mmol) y DIAD (42 μ L, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó en un microondas a 140 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se sometió directamente a cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0% a 50% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)), seguido de HPLC prep. (XBridge Prep C18 OBD, 30 $\times$ 150 mm 5 μ m; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mM + 0,1% de NH_4OH); Fase móvil B: MeCN; gradiente: 22% B a 42% B en 7 min; velocidad de flujo: 60 mL/min) para obtener 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)-2H-indazol-5-carboxamida (8 mg, 34%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (1:1 mezcla de rotámeros) δ 11.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.97/6.99 (s, 1H) (rotamers), 5.14 - 5.27 (m, 1H), 4.42 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 4.35 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.71 - 2.83 (m, 2H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 1.86 - 2.10 (m, 6H), 1.76/1.78 (s, 3H) (rotamers), 1.59 - 1.74 (m, 2H). m/z (ESI+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544$.

2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 101)



Una mezcla de 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-6-hidroxi-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int V-5**) (20 mg, 0,04 mmol), (1r,3r)-3-metoxiciclobutan-1-ol (18 mg, 0,2 mmol), trifenilfosfina (46 mg, 0,2 mmol) y DIAD (34 μ L, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó en un microondas a 140 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0% a 40% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)), seguido de HPLC (XBridge Shield RP18 OBD, 30 $\times$ 150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua (0,05% de NH_4OH); Fase móvil B: MeCN; gradiente: 28% B a 36% B en 8 min; velocidad de flujo: 60 mL/min) y una HPLC quiral prep. (CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 μ m, 2 $\times$ 25 cm, 5

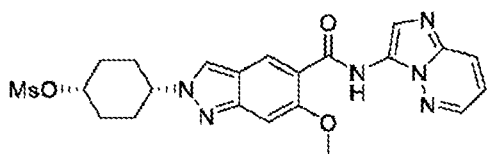
?

m; Fase móvil A: MTBE (0,5% de 2N NH_3 -MeOH); Fase móvil B: EtOH; gradiente: isocrática 30% B durante 27 min; velocidad de flujo: 18 mL/min) para obtener 2-(2-acetil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)-2H-indazol-5-carboxamida (10 mg, 42%, 100%ee) como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (1:1 mezcla de rotámeros) δ 11.18 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.08/7.09 (s, 1H) (rotamers), 4.74 - 4.84 (m, 1H), 4.40 - 4.58 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.02 - 3.17 (m, 2H), 2.34 - 2.45 (m, 2H), 1.85 - 2.15 (m, 6H), 1.76/1.78 (s, 3H) (rotamers), 1.62 - 1.74 (m, 2H). m/z (ESI+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544$.

2-((1r,4r)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 102)

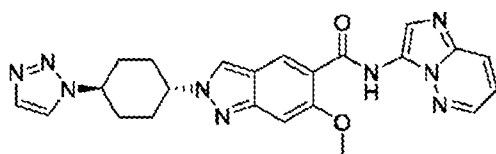
2-((1r,4r)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 103)

Metanosulfonato de (1s,4s)-4-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexilo

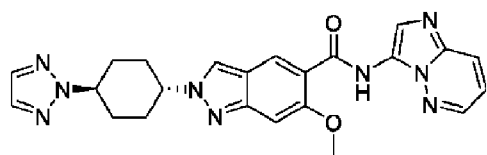


Se adicionó MsCl (288 μ L, 3,7 mmol) gota a gota a una solución de 2-((1s,4s)-4-hidroxyciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida (**Ejemplo 7**) (300 mg, 0,7 mmol) y TEA (617 μ L, 4,4 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C durante un período de 2 min bajo N₂. La solución resultante se agitó a 30 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (25 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 10% de MeOH en DCM) para obtener metanosulfonato de (1s,4s)-4-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexilo (260 mg, 73%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.61 - 8.70 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.95 - 5.04 (m, 1H), 4.55 - 4.69 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.98 - 2.34 (m, 6H), 1.80 - 1.98 (m, 2H). MS ESI, *m/z* = 485 [M+H]⁺.

2-((1*r*,4*r*)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 102)



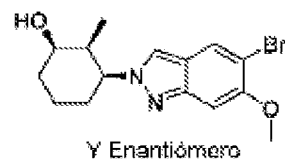
2-((1*r*,4*r*)-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 103)



A una suspensión de 1*H*-1,2,3-triazol (285 mg, 4,1 mmol) y Cs₂CO₃ (403 mg, 1,2 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó metanosulfonato de (1s,4s)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoyl)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexilo (200 mg, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de ácido fórmico)) y además mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 27 - 47% de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0,1% de NH₄OH) en 7 min, seguido de 47 - 95% durante otros 3 minutos; 60 mL/min) para obtener 2-((1*r*,4*r*)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (11 mg, 6%) y 2-((1*r*,4*r*)-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (26 mg, 14%), ambos como sólidos amarillos. 2-((1*r*,4*r*)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.62 - 8.67 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.62 - 4.79 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.26 - 2.38 (m, 4H), 2.05 - 2.26 (m, 4H). MS ESI, *m/z* = 458 [M+H]⁺. 2-((1*r*,4*r*)-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.63-4.78 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.26 - 2.37 (m, 4H), 2.02 - 2.26 (m, 4H). MS ESI, *m/z* = 458 [M+H]⁺.

***rel*-2-((1*S*,2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 104) e Isómero 2 (Ejemplo 105)**

***rac*-(1*R*,2*S*,3*S*)-3-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol**



Se adicionó 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (75 mg, 0,29 mmol) a clorhidrato de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*)-3-amino-2-metilciclohexan-1-ol (45 mg, 0,27 mmol) (preparado de acuerdo con el método de Cao, Hai Thuong *et al.* *Synthesis* **2011**, 20, 3297-3300) y TEA (121 μ L, 0,87 mmol) en *i*-PrOH (5 mL) a 25 °C bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se adicionó tri-*n*-butilfosfina (213 μ L, 0,87 mmol) a la reacción y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0-100% de MeCN en agua (con 0,1% de FA)), seguido de HPLC prep. (Columna XBridge Prep OBD C18, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución: 33 - 53% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH); 60 mL/min) para obtener *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (130 mg, 100%, 73% en peso de pureza), como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.56 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (dt, 1H), 3.49 (d, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.60-1.49 (m, 2H), 0.80 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 339/341 [M+H]⁺.

***rel*-2-((1*S*,2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 104) e Isómero 2 (Ejemplo 105)**

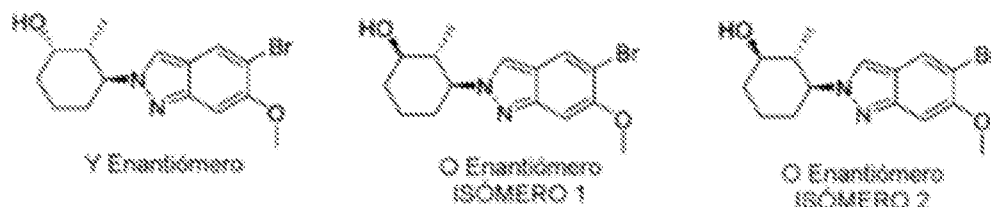


Una solución de Pd(OAc)₂ (9,2 mg, 0,04 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (33,8 mg, 0,08 mmol), TEA (286 μ L, 2,05 mmol), *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (120 mg, 0,21 mmol) e imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (83 mg, 0,62 mmol) en MeCN (8 mL) se agitó bajo una atmósfera de CO a 15 atm y 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a *ta* y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de acetonitrilo en agua (0,1% de FA)) y luego mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución: 16 - 46% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH); 60 mL/min) para obtener *rac*-2-((1*S*,2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Chiralpak® IA, 2 $\times$ 25 cm, 5 μ m; elución isocrática con 50% de MTBE (0,5% de 2*N* NH₃-MeOH) en MeOH (1:1); 20 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*S*,2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (10 mg, 11%, 98,7%*ee*) y *rel*-2-((1*S*,2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (11 mg, 13%, 95,7%*ee*), ambos como sólidos amarillos. La ¹H RMN y la MS obtenidas para ambos productos fueron idénticas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.69 - 8.52 (m, 3H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.99 - 4.73 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.91 - 3.73 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.55 (d, 1H), 1.45 (q, 2H), 0.52 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

***rel*-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 106) e Isómero 2 (Ejemplo 107)**

***rel*-2-((1*S*,2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 108) e Isómero 2 (Ejemplo 109)**

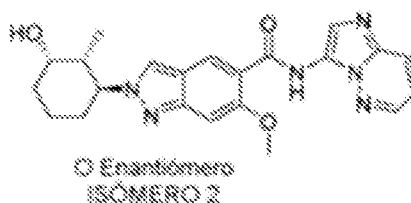
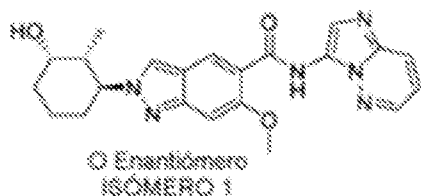
***rac*-(1*S*,2*R*,3*S*)-3-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol y *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol - Isómero 1 e Isómero 2**



Se adicionó 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (180 mg, 0,69 mmol) a una mezcla de clorhidrato de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-amino-2-metilciclohexan-1-ol y clorhidrato de *rac*-(1*S*,2*R*,3*S*)-3-amino-2-metilciclohexan-1-ol (89 mg, 0,69 mmol) (preparado de acuerdo con el método de Cao, Hai Thuong *et al.* *Synthesis* **2011**, 20, 3297-3300) y TEA (289 μ L, 2,08 mmol) en *i*-PrOH (5 mL) a 25 °C bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se adicionó tri-*n*-butilfosfina (512 μ L, 0,87 mmol) y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

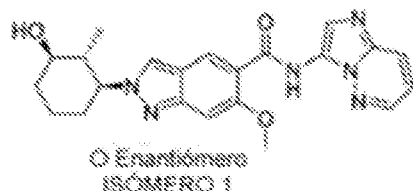
C18 (eluyendo con 0 a 100% de MeCN en agua (con 0,1% de FA) y luego mediante HPLC prep. (Columna XBridge Prep OBD C18, 5 μ m 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución: 43 - 73% de MeOH en agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1% de NH_4OH); 60 mL/min) para obtener una mezcla de *rac*-(1*S*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol y *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Chiralpak® IC 2 $\times$ 25 cm, 5 μ m; isocrática con MeOH 15% en hexano (0.5% de 2*N* NH_3 -MeOH); 20 mL/min) para dar *rac*-(1*S*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (35 mg, 15%), *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol - Isómero 1 (27 mg, 11%, 98%ee) y *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol - Isómero 2 (20 mg, 9%, 99%ee), todo como sólidos amarillo pálido. *rac*-(1*S*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dt, 2H), 7.07 (d, 1H), 4.33 (td, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 3H), 2.45 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 0.70 (dt, 3H). MS ESI, m/z = 339/341 $[\text{M}+\text{H}]^+$. *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol - Isómero 1 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 4H), 3.47 - 3.31 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.96 (q, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 0.82 (dd, 3H). MS ESI, m/z = 339/341 $[\text{M}+\text{H}]^+$. *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol - Isómero 2 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 2.10 (tt, 3H), 1.96 (t, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.50 (d, 2H), 0.81 (d, 3H). MS ESI, m/z = 339/341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***rel*-(1*S*,2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 106) e Isómero 2 (Ejemplo 107)**



Una solución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,6 mg, 11 μ mol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (9,0 mg, 0,02 mmol), TEA (76 μ L, 2,05 mmol), *rac*-(1*S*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol (32 mg, 0,05 mmol) e imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (22 mg, 0,16 mmol) en MeCN (6 mL) se agitó bajo una atmósfera de CO a 15 atm y 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de acetonitrilo en agua (0,1% de FA)) para obtener *rac*-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. quiral (Chiralpak® IA 2 $\times$ 25 cm, 5 μ m; elución isocrática con 50% de MTBE (0,5% de 2*N* NH_3 -MeOH) en EtOH (1:1); 18 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida- Isómero 1 (3 mg, 14%, 99,7%ee) y *rel*-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (3,9 mg, 18%, 100%ee), ambos como sólidos amarillos. Isómero 1 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 2H), 0.57 (d, 3H). MS ESI, m/z = 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Isómero 2:** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.42 (td, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 2.15 (t, 1H), 1.96 (dd, 2H), 1.82 (dd, 2H), 1.56 (q, 2H), 0.57 (d, 3H). MS ESI, m/z = 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

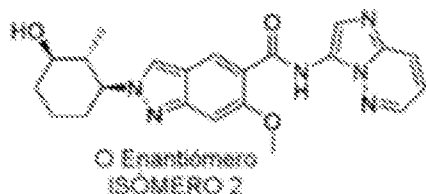
***rel*-(1*S*,2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 108)**



Una solución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,9 mg, 8,55 μ mol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (7,1 mg, 0,02 mmol), TEA (60 μ L, 0,43 mmol), *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol - Isómero 1 (25 mg, 0,04 mmol) e imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (17,2 mg, 0,13 mmol) en MeCN (8 mL) se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 15 atm y 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 0 a 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH) y adicionalmente mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 mm $\times$ 150 mm, 5 μ m; gradiente de elución: 12 - 45% de MeCN en agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1% de NH_4OH); 60 mL/min) para obtener

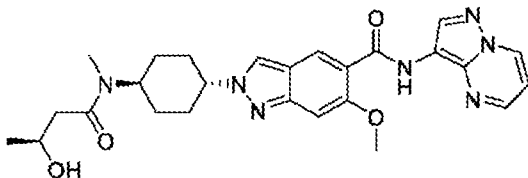
rel-2-((1S,2R,3R)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (2,9 mg, 16%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 4H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.52 - 1.27 (m, 2H), 0.63 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

rel-2-((1S,2R,3R)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (Ejemplo 109)



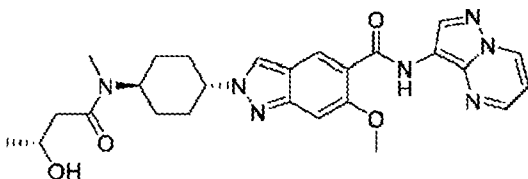
Una solución de Pd(OAc)₂ (1,3 mg, 5,81 μmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (4,8 mg, 0,01 mmol), TEA (41 μL, 0,29 mmol), *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilciclohexan-1-ol - Isómero 2 (17 mg, 0,03 mmol) e imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (11,7 mg, 0,09 mmol) en MeCN (6 mL) se agitó bajo una atmósfera de CO a 15 atm y 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a *ta* y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash C18 (eluyendo con 0 a 100% de MeCN en agua (0,1% de NH₄OH) y luego mediante HPLC prep. (Waters Xbridge® OBD C18, 5 μm, 30 × 150 mm; gradiente de elución: 15 - 45% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH); 60 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*S*,2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (5,3 mg, 43%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 3.25 - 3.07 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 1.80 (d, 1H), 1.56 - 1.29 (m, 2H), 0.63 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 421 [M+H]⁺.

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilbutanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 110)



Se adicionó HATU (89 mg, 0,23 mmol) a DIPEA (103 μL, 0,59 mmol), ácido (*S*)-3-hidroxi-*N*-metilbutanoico (20,4 mg, 0,20 mmol) y clorhidrato de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (70 mg, 0,13 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. El producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH₄OH) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18 ExRS 5 μm, 30 × 150 mm; gradiente de elución: 9 - 42% de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0,1% de NH₄OH); 60 mL/min) para obtener 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilbutanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (37 mg, 55,7%), como un sólido amarillo. Mezcla de rotámeros ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (mixture of rotamers) δ 10.34 (s, 1H), 9.09 - 9.01 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 1.5H), 4.04 (s, 4H), 3.92 - 3.81 (m, 0.5H), 2.79 (d, 3H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 1.95 (m, 4H), 1.92 - 1.56 (m, 4H), 1.18 - 1.02 (m, 3H). MS ESI, *m/z* = 506 [M+H]⁺.

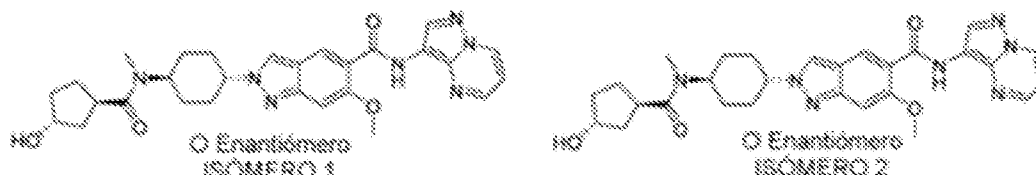
2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hidroxi-*N*-metilbutanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 111)



Se adicionó HATU (96 mg, 0,25 mmol) a DIPEA (110 μL, 0,63 mmol), ácido (*R*)-3-hidroxi-*N*-metilbutanoico (21,8 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (70 mg, 0,14 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. El producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN

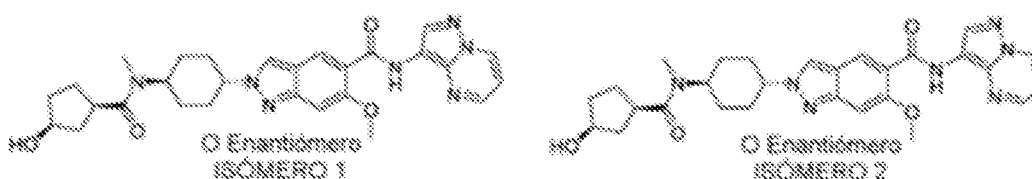
en agua (0,1% de NH_4OH) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 μm , 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución: 9 - 42% de MeCN en agua (NH_4HCO_3 10 mM + NH_4OH 0,1%); 60 mL/min) para obtener 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hidroxi-*N*-metilbutanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (53 mg, 74,5%), como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (Mezcla de rotámeros) δ 10.36 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 1.5H), 4.10 - 3.97 (m, 4H), 3.96 - 3.86 (m, 0.5H), 2.81 (d, 3H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.60 (m, 4H), 1.16 - 1.07 (m, 3H). MS ESI, m/z = 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

rel-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 112) e Isómero 2 (Ejemplo 113)



Se adicionó HATU (163 mg, 0,43 mmol) a DIEA (188 μL , 1,08 mmol), ácido *rac*-(1*R*,3*R*)-3-hidroxyciclopentan-1-carboxílico (46,5 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (150 mg, 0,33 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 a 100% de MeCN en agua). El material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. quiral (Chiralpak® IF, 2 $\times$ 25 cm, 5 μm ; elución isocrática con MTBE 40% (0,5% de NH_3MeOH) en MeOH 60% en 22 min; 18 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (45 mg, 26%) y *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (44 mg, 25%), ambos como sólidos amarillos. Isómero 1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (mezcla de rotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.48 (dd, 1.5H), 4.19 (dq, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92 (q, 0.5H), 3.30 (m, 0.5H), 3.22 (m, 0.5H), 2.82 (d, 3H), 2.16 (d, 3H), 2.08 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.6 (m, 7H), 1.51 (m, 1H). MS ESI, m/z = 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Isómero 2:** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (mezcla de rotámeros) δ 10.35 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 8.52 - 8.43 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.55 (m, 1.5H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (d, 0.5H), 3.31 (d, 0.5H), 3.21 (d, 0.5H), 2.82 (d, 3H), 2.16 (d, 3H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.89 - 1.61 (m, 7H), 1.5 (m, 1H). MS ESI, m/z = 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

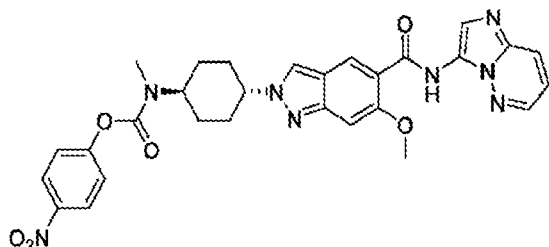
rel-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 114) e Isómero 2 (Ejemplo 115)



Se adicionó HATU (163 mg, 0,43 mmol) a DIPEA (188 μL , 1,08 mmol), ácido *rac*-(1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclopentan-1-carboxílico (46,5 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de 6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-4**) (150 mg, 0,33 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 a 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)). El material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. quiral (ChiralArt Cellulose SB, 2 $\times$ 25 cm, 5 μm ; elución isocrática con MTBE 70% (0,5% de $2\text{N NH}_3\text{MeOH}$) / 30% (DCM-MeOH, 1:1); 20 mL/min) para obtener *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (22 mg, 12%) y *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (18 mg, 10%), ambos como sólidos amarillos. Isómero 1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (mezcla de rotámeros) δ 10.36 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 2H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.55 (m, 1.5H), 4.06 (s, 4H), 3.97 (m, 0.5H), 3.21 - 3.01 (m, 1H), 2.82 (d, 3H), 2.31 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.64 (m, 4H). MS ESI, m/z = 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Isómero 2:** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (mezcla de rotámeros) δ 10.36 (s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 2H), 8.48 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.52 (m, 1.5H), 4.06 (s, 4H), 3.91 (m, 0.5H), 3.00 (t, 1H), 2.82 (d, 3H), 2.18 (q, 3H), 2.09 - 1.88 (m, 3H), 1.87 (m, 4H), 1.61 (m, 4H). MS ESI, m/z = 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

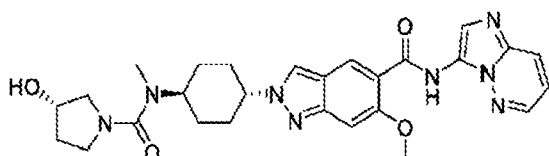
2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 116) y 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 117)

- 5 4-Nitrofenil ((1*r*,4*r*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)carbamato



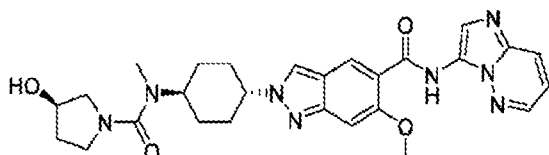
- 10 Se adicionó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (177 mg, 0,88 mmol) a clorhidrato de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(metilamino)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida (**Int V-3**) (200 mg, 0,44 mmol), TEA (245 μ L, 1,75 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se removió bajo presión reducida, luego se adicionó agua (30 mL) y MeOH (5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua (25 mL) y se secó bajo vacío para obtener ((1*r*,4*r*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)(metil)carbamato de 4-nitrofenilo (260 mg, 100 %) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (mezcla de rotámeros) δ 11.05 (s, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.25 - 3.99 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.01 and 2.91 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 4H). MS ESI, *m/z* = 585 [M+H]⁺.

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 116)



- 25 Se adicionó (*S*)-Pirrolidin-3-ol (26,6 mg, 0,30 mmol) a ((1*r*,4*r*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de 4-nitrofenilo (110 mg, 0,15 mmol), TEA (106 μ L, 0,76 mmol) en DMF (3 mL) a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, luego se purificó mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 μ m, 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 10 - 43% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH); 60 mL/min) para obtener 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (35 mg, 43%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.59 (d, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.77-3.62 (m, 1H), 3.51- 3.39 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 4H), 1.77-1.66 (m, 2H). MS ESI, *m/z* = 533 [M+H]⁺.

2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (Ejemplo 117)

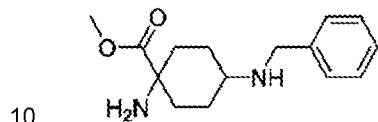


- 40 Se adicionó (*R*)-pirrolidin-3-ol (9,66 mg, 0,11 mmol) a ((1*r*,4*r*)-4-(5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilcarbamoi)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil) (metil)carbamato de 4-nitrofenilo (40 mg, 0,06 mmol), TEA (39 μ L, 0,28 mmol) en DMF (3 mL) a 25 °C bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, luego se purificó mediante HPLC prep. (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 μ m, 30 $\times$ 150 mm; gradiente de elución con 10 - 43% de MeCN en agua (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% de NH₄OH); 60 mL/min), para obtener 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida (20 mg, 68%), como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H),

8.59 (d, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.77-1.62 (m, 2H). MS ESI, m/z = 533 $[M+H]^+$.

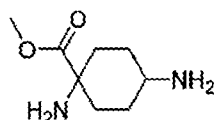
5 **6-Metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 118) e Isómero 2 (Ejemplo 119)**

1-amino-4-(bencilamino)ciclohexan-1-carboxilato de metilo



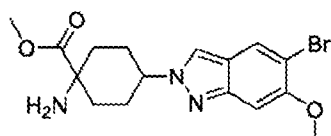
A una solución de 1-amino-4-oxociclohexan-1-carboxilato de metilo (1,5 g, 8,8 mmol) y fenilmetanamina (1,1 g, 10,5 mmol) en MeOH (28 mL) bajo N_2 a 0 °C se adicionó cianoborohidruro de sodio (826 mg, 13,1 mmol) durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (2% de NH_4OH)) para obtener 1-amino-4-(bencilamino)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (1,4 g, 61%) como un sólido incoloro. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) (1 : 2 Mezcla de isómeros) δ 7.35 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 3.70/3.67 (s, 2H) (isomers), 3.61/3.59 (s, 3H) (isomers), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.41 (m, 5H), 1.28 - 0.99 (m, 1H). MS ESI, m/z = 263 $[M+H]^+$.

1,4-diaminociclohexan-1-carboxilato de metilo



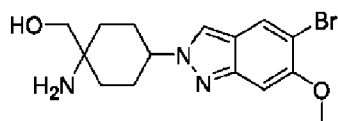
25 A una solución de 1-amino-4-(bencilamino)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (300 mg, 1,1 mmol) en MeOH (16 mL) bajo N_2 se adicionó $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20% en peso) (60 mg, 0,4 mmol). La suspensión resultante se agitó a 25 °C bajo hidrógeno a 1 atm durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta de celite se lavó con MeOH (100 mL). La solución de MeOH combinada se concentró bajo presión reducida para obtener 1,4-diaminociclohexan-1-carboxilato de metilo (120 mg, 61 %) como un aceite incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 173 $[M+H]^+$.

1-amino-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-carboxilato de metilo



40 Se adicionó 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (1,3 g, 4,9 mmol) a una solución de 1,4-diaminociclohexan-1-carboxilato de metilo (890 mg, 5,2 mmol) y TEA (2 mL, 14,8 mmol) en i-PrOH (32 mL) a 25 °C bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de tri-n-butilfosfina (3,6 mL, 14,8 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener 1-amino-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (650 mg, 35%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 382/384 (1:1) $[M+H]^+$.

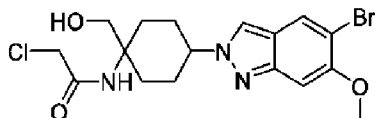
(1-amino-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metanol



50 A una solución de 1-amino-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (630 mg, 1,7 mmol) en THF (30 mL) se le adicionó hidruro de litio y aluminio (94 mg, 2,5 mmol) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una suspensión de $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ en THF (50 mL) y luego se filtró a través de celite. La torta de celite se lavó con THF (500 mL). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para obtener (1-amino-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metanol

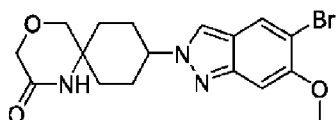
(440 mg, 75 %) como un sólido amarillo pálido, que se usó directamente sin purificación adicional. MS ESI, m/z = 354/356 (1:1) $[M+H]^+$.

***N*-(4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-(hidroximetil)ciclohexil)-2-cloroacetamida**



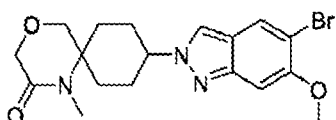
Se adicionó cloruro de 2-cloroacetilo (140 mg, 1,3 mmol) gota a gota durante 2 min a una mezcla de (1-amino-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)ciclohexil)metanol (400 mg, 1,1 mmol) en DCM (4,5 mL) y NaOH acuoso (2*N*) (4,5 mL, 2,3 mmol) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL $\times$ 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener *N*-(4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-(hidroximetil)ciclohexil)-2-cloroacetamida (120 mg, 25%) como un sólido amarillo pálido. MS ESI, m/z = 430/432 (1:1) $[M+H]^+$.

9-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2-ona



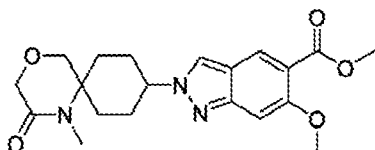
Se adicionó *tert*-butoxido de potasio (177 mg, 1,6 mmol) en porciones durante 2 min a una solución de *N*-(4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-(hidroximetil)ciclohexil)-2-cloroacetamida (170 mg, 0,4 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de NH_4Cl saturada acuosa (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener 9-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2-ona (105 mg, 68%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 394/396 (1:1) $[M+H]^+$.

9-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metil-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2-ona



Se adicionó hidruro de sodio (60% en peso) (14 mg, 0,4 mmol) en porciones durante 2 min a una solución de 9-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2-ona (95 mg, 0,2 mmol) en DMF (6 mL) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, seguido de la adición de yodometano (103 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con solución de NH_4Cl saturada acuosa (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de FA)) para obtener 9-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metil-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2-ona (85 mg, 86%) como un sólido incoloro. MS ESI, m/z = 408/410 (1:1) $[M+H]^+$.

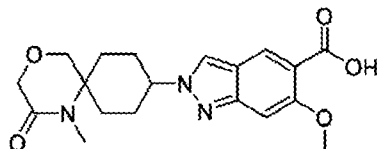
6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-2*H*-indazol-5-carboxilato de metilo



Una mezcla de 9-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metil-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2-ona (85 mg, 0,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (17 mg, 0,02 mmol) y TEA (290 μ L, 2,1 mmol) en MeOH (10 mL) se calentó a 100 °C durante 15 h en un recipiente sellado bajo atmósfera de CO a 15 atm. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-

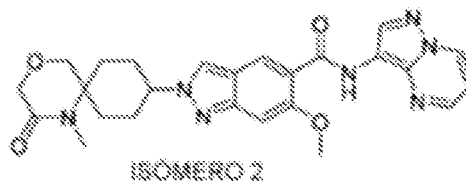
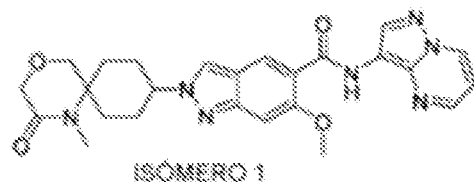
azaespiro[5.5]undecan-9-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (75 mg, 93%) como un sólido rojo. MS ESI, m/z = 388 $[M+H]^+$.

Ácido 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-2H-indazol-5-carboxílico



Se adicionó hidróxido de litio (20 mg, 0,8 mmol) a una solución de 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (65 mg, 0,2 mmol) en THF (3 mL)/agua (3 mL). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con 2N HCl. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para obtener ácido 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-2H-indazol-5-carboxílico (50 mg, 80%) como un sólido amarillo. MS ESI, m/z = 374 $[M+H]^+$.

6-Metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 118) e Isómero 2 (Ejemplo 119)

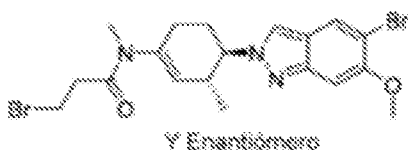


Se adicionó la sal de HCl de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (23 mg, 0,1 mmol) a una solución de ácido 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-2H-indazol-5-carboxílico (45 mg, 0,1 mmol), HATU (55 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (63 μL , 0,4 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,1% de NH_4OH)) para dar una mezcla de isómeros de 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida como un sólido amarillo. Esta mezcla se separó mediante HPLC quiral prep. (Chiralpak® IA 5 μm 20 mm $\times$ 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0.5% de 2N NH_3 -MeOH) en MeOH; durante 24 min, 20 mL/min) para obtener como primer isómero de elución 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1, (19 mg, 32 %, 100 %ee) y como segundo isómero de elución 6-metoxi-2-(1-metil-2-oxo-4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 2, (3 mg, 5 %, 99,5 %ee), ambos como sólidos incoloros. Isómero 1 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 2H). MS ESI, m/z = 490 $[M+H]^+$. Isómero 2: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.20 - 1.94 (m, 6H), 1.81 (br. d, 2H). MS ESI, m/z = 490 $[M+H]^+$.

rel-2-((5R,7R,8R)-1,7-Dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 120) e Isómero 2 (Ejemplo 121)

rel-2-((5S,7R,8R)-1,7-Dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 122) e Isómero 2 (Ejemplo 123)

rac-3-Bromo-N-((3R,4R)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-metilciclohex-1-en-1-il)-N-metilpropanamida



Se adicionó metanamina en THF (2 M) (34,1 mL, 68,2 mmol) durante 5 min a una solución de rac-(3R,4R)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-metilciclohexan-1-ona (síntesis como se describe en la síntesis de **Int V-1**) (2,3g,

6,8 mmol) en tolueno (100 mL) a -78 °C en un recipiente sellado. La solución resultante se calentó a ta y se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (100 mL) y se enfrió a 0 °C. Se adicionó bicarbonato de sodio (859 mg, 10,2 mmol) y cloruro de 3-bromopropanoilo (1,2 g, 6,8 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 - 60% de EtOAc en PE para obtener *rac*-3-bromo-*N*-((3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-metilciclohex-1-en-1-il)-*N*-metilpropanamida (850 mg, 26%) como un sólido rojo. MS ESI, *m/z* = 484/486/485 (1:2:1) [M+H]⁺.

***rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,7-dimetil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona y *rac*-(5*S*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,7-dimetil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona**



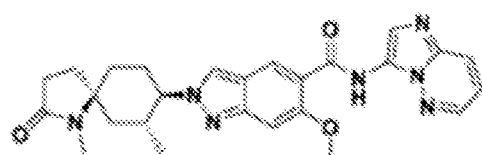
Y Enantiomero



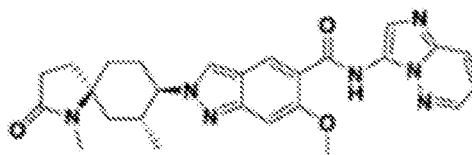
Y Enantiomero

A una solución de *rac*-3-bromo-*N*-((3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-metilciclohex-1-en-1-il)-*N*-metilpropanamida (450 mg, 0,9 mmol) en tolueno (60 mL) se adicionó gota a gota una solución de tributilestannano (810 mg, 2,8 mmol) y AIBN (76 mg, 0,5 mmol) en MeCN (1 mL) y tolueno (15 mL) durante 20 min. La solución resultante se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de MeCN en agua (0,05% de FA)) seguido de HPLC prep. (XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0,1% de NH₄OH); fase móvil B: MeCN; gradiente: 34% B a 44% B en 10 min, luego isocrático a 44%B durante 10 min; velocidad de flujo: 60 mL/min) para obtener como primera mezcla de elución *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,7-dimetil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (26 mg, 7%) y como segunda mezcla de elución *rac*-(5*S*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,7-dimetil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (26 mg, 7%), ambos como sólidos amarillo pálido. *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,7-dimetil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (td, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.48 - 2.23 (m, 4H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 1.88 (td, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 3H), 0.67 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 406/408 [M+H]⁺. *rac*-(5*S*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,7-dimetil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.26 - 2.04 (m, 3H), 1.96 - 1.71 (m, 3H), 1.49 (dd, 1H), 0.71 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 406/408 [M+H]⁺.

***rel*-2-((5*R*,7*R*,8*R*)-1,7-Dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-[imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 120) e Isómero 2 (Ejemplo 121)**

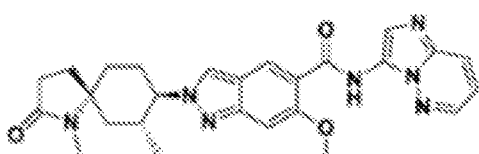


Enantiomero
ISÓMERO 1

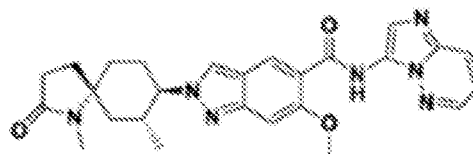


Enantiomero
ISÓMERO 2

***rel*-2-((5*S*,7*R*,8*R*)-1,7-Dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-[imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (Ejemplo 122) e Isómero 2 (Ejemplo 123)**



Enantiomero
ISÓMERO 1



Enantiomero
ISÓMERO 2

Una suspensión de *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,7-dimetil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (26 mg, 0,1 mmol), Pd(OAc)₂ (29 mg, 0,1 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (26 mg, 0,1 mmol) y TEA (89 µL, 0,6 mmol) en MeCN (10 mL) se calentó en un recipiente sellado a 100 °C durante 15 h bajo atmósfera de CO

a 15 atm. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionó Pd(OAc)₂ adicional (29 mg, 0,1 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (26 mg, 0,1 mmol) y TEA (89 µL, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción anterior. La suspensión resultante se calentó nuevamente a 100 °C en un recipiente sellado bajo atmósfera de CO a 15 atm durante 15 h adicionales. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de acetonitrilo en agua (0,1% de NH₄OH)) seguido de HPLC quiral prep. (Chiralpak® IA 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,5% 2 M NH₃-MeOH) en MeOH/DCM (1/1) durante 10 min; 20 mL/min) para obtener *rel*-2-(((5*R*,7*R*,8*R*)-1,7-dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (5 mg, 16%; 97,2%*ee*) y *rel*-2-(((5*R*,7*R*,8*R*)-1,7-dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (4 mg, 13%; 99,5%*ee*), ambos como sólidos amarillos. Los isómeros 1 y 2 son enantiómeros entre sí, la LCMS/1H RMN obtenida para ambos isómeros es idéntica. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.41 - 2.26 (m, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 4H), 1.71 (t, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 0.59 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 488 [M+H]⁺.

rac-(5*S*,7*R*,8*R*)-8-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1,7-dimetil-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona (26 mg, 0,1 mmol) se sometió a las condiciones de reacción descritas anteriormente. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 (eluyendo con 0 - 100% de acetonitrilo en agua (0,1% de NH₄OH)) seguido de HPLC quiral prep. (YMC Chiral ART Cellulose-SB 5 µm 20 mm × 250 mm; isocrática con 50% de MTBE (0,5% 2 M NH₃-MeOH) en etanol durante 18 min; 20 mL/min) para obtener *rel*-2-(((5*S*,7*R*,8*R*)-1,7-dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 (4 mg, 13%, 99,9%*ee*) y *rel*-2-(((5*S*,7*R*,8*R*)-1,7-dimetil-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 2 (4 mg, 13%, 98,6%*ee*), ambos como sólidos amarillos. Los isómeros 1 y 2 son enantiómeros entre sí, la LCMS/1H RMN obtenida para ambos isómeros es idéntica; el isómero 3 y el isómero 4 son enantiómeros entre sí y la LCMS/1H RMN obtenida para ambos isómeros es idéntica. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.26 (dt, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.75 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.36 (m, 1H), 2.27 (t, 2H), 2.16 - 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 3H), 1.53 (t, 1H), 0.62 (d, 3H). MS ESI, *m/z* = 488 [M+H]⁺.

Potencia de los compuestos inhibidores de IRAK4 en el ensayo enzimático de IRAK4

La actividad inhibidora de los compuestos contra IRAK4 se determinó en un ensayo enzimático utilizando lectura de espectrometría de masas. Se generaron curvas de respuesta de concentración de compuesto semilogarítmicas de diez puntos, con una concentración superior de 1 µM o 10 µM, a partir de soluciones madre 10 mM de compuesto solubilizado en DMSO usando un Echo 655 (Labcyte Inc) y se adicionaron a placas de ensayo de 384 pocillos (Greiner #781280). A las placas de ensayo, se adicionaron 10 µL de proteína IRAK4 recombinante humana (Life Technologies # PV4002) diluida a una concentración final de 0,2 nM en amortiguador de ensayo (50 mM Tris-HCl pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 5 mM glutatión, 0,01% BSA, 3 mM ATP). La enzima se incubó con los compuestos a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de adicionar un sustrato peptídico (KKARFSRFAGSSPSQSSMVAR, síntesis personalizada Innovagen, 10 mM en DMSO) a cada pocillo hasta una concentración final de 10 µM usando un Echo 655 (Labcyte Inc). Después de dos horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 90 µL de 0,4 % de ácido fórmico (Merck #33015). El péptido no fosforilado y fosforilado se midió mediante LC-MS/MS en un espectrómetro de masas Waters TQ-S. Los picos se integraron utilizando el software TargetLynx y se calcularon las relaciones entre los péptidos fosforilados y no fosforilados. Se ajustaron las curvas y se determinaron las potencias compuestas en Genedata Screener 15 (Genedata AG). Los datos presentados son la media geométrica de al menos n=2, o como se indica con un * se obtienen de un experimento individual.

Ensayo de células de fosforilación IRAK4

La activación de IRAK4 por ligandos TLR o IL-1R conduce a la autofosforilación de IRAK4, que puede prevenirse mediante inhibidores de la cinasa IRAK4. El efecto de los compuestos inhibidores de IRAK4 sobre la autofosforilación de IRAK4 se evaluó en células Karpas-299 estimuladas con IL-1β como una medida de la potencia celular. Las células Karpas-299 se cultivaron en RPMI 1640 (Gibco 61870-010) que contiene 10 % de FBS (Gibco #10270). Las células se colocaron en placas a 2×10⁴ células por pocillo en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Corning # 356663) a las que se habían adicionado compuestos a diversas concentraciones (respuesta a la dosis semilogarítmica de 10 puntos con una concentración máxima final de 30 µM) usando un Echo 655 (Labcyte Inc). Las células se centrifugaron (250 g, 4 min), se incubaron a 37 °C durante 1 h, luego se estimularon con 22,7 ng/mL de IL-1β recombinante (R&D Systems, # 201-LB-025) a 37 °C durante 10 min, seguido de fijación en 4 % de paraformaldehído durante 10 min y permeabilización en 70 % de MeOH helado durante 30 min. Las células se lavaron dos veces con solución salina amortiguada con fosfato (PBS) en un BlueWasher (BlueCatBio) y luego se bloquearon con PBS que contiene 10 % de FBS durante 20 minutos. La solución de bloqueo se removió con un BlueWasher y las células se tiñeron con anti-pIRAK4 (Thr345/Ser346) (CST, #11927, 1:400) en amortiguador de bloqueo con 0,05 % de Tween-20 durante 1 h, luego se lavaron dos veces con PBS que contiene 0,05 % de Tween-20 en un BlueWasher, seguido de tinción con un anticuerpo IgG anti-conejo secundario conjugado con Alexa 647 (CST, #4414, 1:2,000) y Hoechst 33342 (Sigma, 1:2,000) en amortiguador de bloqueo

con 0,05 % de Tween-20 durante 30 minutos. Finalmente, las células se lavaron dos veces con PBS que contiene 0,05 % de Tween-20 y se obtuvieron imágenes en un ImageXpress Micro (Molecular Devices) con un objetivo de aire 10X usando los filtros apropiados. Las imágenes se analizaron en Columbus (PerkinElmer) y se cuantificó la intensidad de fluorescencia por célula del anticuerpo secundario. Los datos cuantificados se analizaron en Genedata Screener 15 (Genedata AG). Los resultados obtenidos en este ensayo se presentan en la **Tabla 1** y demuestran la capacidad de los compuestos de la presente memoria descriptiva para inhibir IRAK4 en células. Los valores de IC₅₀ son la media geométrica de al menos 2 experimentos.

Tabla 1 Actividad de los compuestos en el ensayo de inhibición de la enzima IRAK4 y el ensayo de células de fosforilación de IRAK4

Ejemplo	Enzima IRAK4 (nM)	IC ₅₀	Célula IRAK4 (nM)	IC ₅₀	Ejemplo	Enzima IRAK4 (nM)	IC ₅₀	Célula IRAK4 (nM)	IC ₅₀
1	0.1		5		64	<0.5		38	
2	3.4		124		65	1.1		44	
3	8.5		272		66	<0.5		23	
4	<0.3*		17		67	4.3		144	
5	0.5		31		68	1.6		53	
6	0.7		44		69	0.5		22	
7	6.0		111		70	0.4		9	
8	2.8		58		71	1.9		30	
9	1.6		57		72	0.4		7	
10	1.2		19		73	3.2		57	
11	>1010		>30000		74	2.7		79	
12	1.0		33		75	0.3		12	
13	6.5		816		76	2.3		-	
14	17.7		171		77	0.7		14	
15	0.5		91		78	2.5		52	
16	0.6		77		79	1.0		21	
17	1.0		50		80	1.5		28	
18	<0.6		19		81	5.1		82	
19	1.0		47		82	2.4		27	
20	0.7		35		83	2.1		34	
21	0.7		36		84	0.4*		40	
22	5.1		268		85	0.8		50	
23	0.2		5		86	1.9		36	
24	83.1		668		87	0.2		26	
25	1.4		19		88	1.3		44	
26	1.6		26		89	1.1		36	
27	4.4		67		90	5.2		101	
28	3.0		161		91	2.3		88	
29	0.5		31		92	1.6		30	
30	<0.3		46		93	0.4		8	
31	0.8		71		94	0.3		10	
32	10.6		257		95	0.2		7	
33	1.0		45		96	0.5		15	

Ejemplo	Enzima (nM)	IRAK4	IC ₅₀	Célula (nM)	IRAK4	IC ₅₀	Ejemplo	Enzima (nM)	IRAK4	IC ₅₀	Célula (nM)	IRAK4	IC ₅₀
34	2.0			31			97	0.7			15		
35	7.2			115			98	0.6			20		
36	3.8			56			99	1.2			35		
37	0.3			6			100	<0.03			6		
38	4.6			186			101	<0.4			31		
39	10.0			160			102	0.7			19		
40	6.3			158			103	0.6			17		
41	14.3			331			104	1.1			25		
42	1.4			89			105	6.5			96		
43	1.8			101			106	0.6			15		
44	0.8			42			107	0.9			24		
45	1.2			70			108	0.4			16		
46	0.6			56			109	0.6			15		
47	0.5			64			110	0.9			16		
48	0.7			17			111	0.9			27		
49	6.1			46			112	0.7			21		
50	3.4			84			113	0.7			23		
51	2.8			46			114	0.7			16		
52	5.5			96			115	0.8			20		
53	3.5			49			116	0.3			13		
54	0.6			25			117	0.3			22		
55	0.7			51			118	13.9			199		
56	1.2			79			119	0.5			16		
57	0.8			60			120	0.3			13		
58	0.9			16			121	3.4			68		
59	1.3			40			122	0.7			18		
60	0.8			21			123	3.0			76		
61	24.2			238									
62	16.0			185									
63	46.8			338									

Efecto de los inhibidores de IRAK4 sobre la liberación de citocinas inducida por IL-1 β en la línea celular de monocitos THP-1 humanos

- 5 Las células THP-1 se cultivaron en RPMI 1640 (Gibco 72400-021) que contiene 10 % de FBS (Gibco 10270-106), piruvato de Na 1 mM (Gibco 11360-070) y 100 U/mL de penicilina-estreptomycin (Gibco 15140-122). Las células se colocaron en placas a 5×10^4 células por pocillo en placas certificadas con Eco de 384 pocillos (Labcyte PPT-0200) a las que se habían adicionado compuestos a diversas concentraciones (respuesta a la dosis semilogarítmica de 10 puntos con una concentración máxima final de 10 μ M) usando un Echo 655 (Labcyte Inc).
- 10 La placa se incubó durante 1 h a 37°C, luego se adicionó IL-1 β recombinante (R&D Systems 201-LB-025/CF) a una concentración final de 1,8 ng/mL. Las placas se incubaron a 37 °C durante 18 h. Las placas se centrifugaron a 250x g durante cuatro minutos, luego se transfirieron 1,6 μ L del sobrenadante celular a una placa blanca de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner #784075) usando dispensación acústica en un Echo 655. A continuación, se adicionó 200 nL de perla aceptora (5 mg/mL) y anticuerpo anti-IL-8 biotinilado (500 nM) utilizando dispensación acústica (las perlas y el anticuerpo eran de un kit de detección PerkinElmer I8 AlphaLISA, AL224C). La placa se selló, se centrifugó brevemente, luego se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, se adicionó
- 15

200 nL de solución de perlas donantes (5 mg/mL), la placa se selló y se centrifugó brevemente, luego se incubó durante 1 h antes de leerse en un lector de placas Envision para permitir la determinación de la concentración de inhibidor de IRAK4 requerida para efectuar una reducción del 50% en la cantidad de IL-8 liberada después de la estimulación de IL-1 β en células THP1 (**Tabla 2**). Los datos cuantificados se analizaron en Genedata Screener 15 (Genedata AG). Los datos presentados son la media geométrica de al menos n=2, o como se indica con un * se obtienen de un experimento individual.

Efecto *in vitro* de los inhibidores de IRAK4 sobre la liberación de citocinas inducida por LPS e IL-1 β en PBMC humanas

Para evaluar el efecto y la potencia de los inhibidores de IRAK4 en el bloqueo de las vías relevantes para la enfermedad en las células inmunitarias primarias humanas, estimulamos las PBMC humanas (células mononucleares de sangre periférica) con LPS (agonista de TLR4) o IL-1 β (ligando de IL-1R) y medimos la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α . En resumen, las PBMC se aislaron de sangre humana, se donaron de individuos sanos, utilizando el gradiente de densidad LymphoPrep y se colocaron en placas a una densidad celular de 200 000 células/pocillo (para el ensayo LPS) o 300 000 células/pocillo (para el ensayo IL-1 β) en placas de cultivo de 96 pocillos. Las células se incubaron durante 1 h con diluciones en serie de inhibidor de IRAK4 o vehículo (DMSO) antes de la estimulación de las células con 0,11 ng/mL de LPS (derivado de *E. coli*) o 1 ng/mL de IL-1 β humana recombinante. Después de 4 h de estimulación con LPS o 20 h de estimulación con IL-1 β , se recolectó el sobrenadante y se midieron los niveles de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-8 e IL-6 mediante el ensayo múltiple Mesoscale Discovery (MSD). Se graficaron las curvas de dosis-respuesta y se calcularon los valores de IC₅₀ con un ajuste de curva de 4 parámetros utilizando GraphPad Prism 8 (ver **Tabla 3**). Los inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la presente memoria descriptiva demostraron ser altamente activos en la inhibición de la liberación de citocinas proinflamatorias y TNF- α .

Efecto *in vivo* de la inhibición de IRAK4 en un modelo de ratón de inflamación de las vías respiratorias inducida por LPS

Los TLR actúan como un primer sensor de microbios y alérgenos en las vías respiratorias y pueden mediar una respuesta inflamatoria rápida. Se utilizó un modelo de ratón de exposición a LPS inhalado para estudiar el efecto de la inhibición de IRAK4 en los procesos de una inflamación aguda de las vías respiratorias impulsada por TLR4. Brevemente, se dosificaron ratones hembra C57Bl/6NCrl de 9 semanas de edad con 5, 15 y 50 mg/kg del compuesto de prueba (Ejemplo 89) o vehículo solo (5% de DMSO, 95% de SBE-p-CD (30% p/v) en agua) mediante administración oral. Después de 0,5 h, los animales se expusieron por exposición de todo el cuerpo a un aerosol de 1 mg/mL de LPS (*E. coli* 0111:B4 de Sigma L2630) en solución salina, o solo solución salina, durante 0,5 h a un flujo de aire comprimido de 6 L/min. Después de la exposición, las cajas se ventilaron y los animales regresaron a sus jaulas de alojamiento. Después de 4 h, los animales se sacrificaron con una inyección intraperitoneal individual de 0,3 mL de pentobarbital (100 mg/mL) y se realizó un lavado broncoalveolar manual (BAL) de todo el pulmón usando 1 mL de PBS. El fluido BAL recolectado (BALF) se centrifugó a 300 × g durante 10 min a 4 °C y el sobrenadante se recolectó y almacenó a -80 °C. Los niveles de citocinas proinflamatorias se midieron en el sobrenadante de BALF utilizando el ensayo múltiple de MSD. Se utilizaron 8 ratones por grupo de tratamiento, excepto para el grupo de LPS/vehículo donde se utilizaron 20 ratones. Los niveles de IL-6 y TNF- α en el sobrenadante de BALF en los diferentes grupos de tratamiento se representan en la **Figura 1**. El Ejemplo 89 redujo los niveles de IL-6 y TNF- α tras la exposición a LPS inhalado, de una manera dependiente de la dosis.

Tabla 2: Valores de IC₅₀ para compuestos de especificación contra la liberación de IL-8 estimulada por IL-1 β en células hTHP1

Ejemplo	hTHP1, IL1 β stim, liberación de IL8 en rojo. IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	hTHP1, IL1 β stim, liberación de IL8 en rojo. IC ₅₀ (nM)
5	16	33	30*
7	48	34	22*
8	50	37	3*
10	14*	38	31*
12	29	45	46
13	59	57	35
14	38	64	18
17	24	65	52
18	21	66	18

Ejemplo	hTHP1, IL1 β stim, liberación de IL8 en rojo. IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	hTHP1, IL1 β stim, liberación de IL8 en rojo. IC ₅₀ (nM)
19	35*	67	91
20	31	68	84
21	17	69	15
23	7*	80	70*
25	23*	86	31
26	25*	89	31
29	20	91	49
30	14	92	28*
31	32	93	30*
* n = 1			

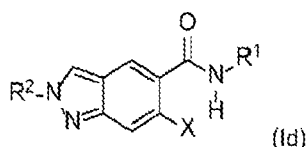
Table 3. IC₅₀ values (nM) for IRAK4 inhibitor compounds in human PBMCs stimulated with LPS and IL-1 β

Stimulation	Cytokine read-out	Example 89 (IC ₅₀ , nM)
IL-1 β	IL-6	22
	IL-8	30
LPS	IL-6	32

Example 89	TNF- α	39
------------	---------------	----

REIVINDICACIONES

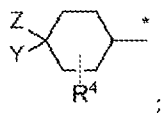
1. Un compuesto de la Fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



caracterizado porque:
R¹ es



R² es



R⁴ es H, Me, Et, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

Y es N(Me)COMe, N(R⁵)COMe, N(Me)COR⁶, N(R⁵)COR⁶ or CONMe₂;

Z es H;

X es OR⁷ o NR⁸R⁹;

R⁵ es H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

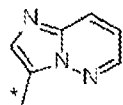
R⁶ es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R⁷ es Me, Et, *i*-propilo, *n*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, un grupo alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O y N;

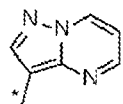
R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, Me y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o conjuntamente forman un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

en donde los sustituyentes opcionales de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de OH, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, C(O)Me, amino, NHMe, NMe₂, F y Cl.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es



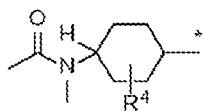
3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es



4. Un compuesto de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque X es OR⁷, opcionalmente donde R⁷ es Me.

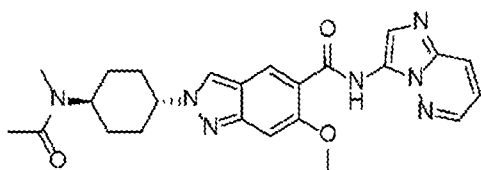
5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R⁵ es H, alquilo de C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₆.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R² es

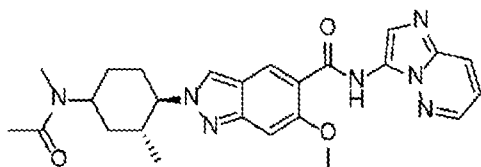


en donde opcionalmente R⁴ es H.

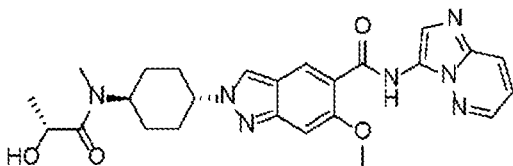
7. Un compuesto de la Fórmula (Id) de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado de:
- N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 6-Metoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*r*,4*r*)-4-(Ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*s*,4*s*)-4-(Ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 6-Ciclopropoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 6-Ciclopropoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido) ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
 - N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido) ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
 - 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 6-Metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
 - 6-Metoxi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
 - 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-Hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-Hidroxi-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 6-Metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*r*,3*R*)-3-Hidroxi-*N*-metilciclobutan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*s*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclobutan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxi-*N*,2-dimetilpropanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilbutanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-Hidroxi-*N*-metilbutanamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
 - rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-*N*-metilciclopentan-1-carboxamido)ciclohexil)-6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-carboxamida - Isómero 1 o Isómero 2;
 - 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;
 - 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-1-carboxamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de la fórmula (Id) de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida



9. Un compuesto de la fórmula (Id) de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es *N*-(Imidazo[1,2-
b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)ciclohexil)-2*H*-indazol-5-carboxamida
Isómero 2



10. Un compuesto de la fórmula (Id) de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es 2-((1*R*,4*r*)-4-
((*R*)-2-*N*-metilpropanamido)ciclohexil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-carboxamida



11. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (Id) de
conformidad con cualquier reivindicación anterior y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la fórmula (Id) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usarse
como un medicamento.

13. Un compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 12 para usarse en el tratamiento de
enfermedades respiratorias tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), de cáncer, de
enfermedades inflamatorias y de enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes tal como lupus eritematoso
sistémico, artritis reumatoide, miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis
atópica y psoriasis.

14. Compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el uso es para el
tratamiento de una neoplasia maligna hematológica seleccionada de macroglobulinemia de Waldenstrom (WM),
linfoma no de Hodgkin (NHL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma primario del sistema nervioso
central (PCNSL), linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemias
(leucemia linfocítica crónica (CLL)) y gammopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS-IgM +).

15. Compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el uso es para el
tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide,
miositis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, gota, endometriosis, dermatitis atópica o psoriasis.

DIBUJOS

Figura 1

