



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 644**

51 Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07C 211/42 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08166079 .7**

96 Fecha de presentación : **10.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **2017265**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **Compuestos condensados que inhiben el receptor del subtipo 1 (VR1) del receptor valinoide.**

30 Prioridad: **12.06.2003 US 459925**
09.06.2004 US 864068

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2011

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Department D377/Ap6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008, US

72 Inventor/es: **Gomtsyan, Arthur;**
Bayburt, Erol, K.;
Lee, Chih-Hung;
Koenig, John, R.;
Schmidt, Robert;
Lukin, Kirill;
Chambournier, Gilles;
Hsu, Margaret;
Leanna, Robert, M. y
Cink, Russel, D.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Compuestos condensados que inhiben el receptor del subtipo 1 (VR1) del receptor vaniloide

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), que son útiles para el tratamiento de trastornos producidos o agravados por la actividad del receptor vaniloide y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (1). Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del dolor, hiperactividad de la vejiga, incontinencia urinaria o hiperalgesia térmica inflamatoria.

Antecedentes De La Invención

Los nociceptores son neuronas aferentes (fibras C y A δ) sensoriales primarias que se activan mediante una amplia diversidad de estímulos nocivos que incluyen modalidades químicas, mecánicas, térmicas y protónicas (pH < 6). La capsaicina, vaniloide lipófilo, activa fibras sensoriales primarias mediante un receptor específico de capsaicina de la superficie celular, denominado VR1. La administración intradérmica de la capsaicina se caracteriza por una quemazón inicial o sensación de calor seguida por un período de analgesia prolongado. El componente analgésico de la activación del receptor VR1 se piensa que está mediado por una desensibilización inducida por capsaicina en las terminales aferentes sensoriales primarias. Por lo tanto, el efecto anti-nociceptivo de larga duración de la capsaicina ha impulsado el uso clínico de análogos de capsaicina como agentes analgésicos. Adicionalmente, la capsazepina, un antagonista de receptores de capsaicina puede reducir la hiperalgesia inducida por inflamación en modelos animales. Los receptores VR1 también se localizan en aferentes sensoriales, que inervan la vejiga. Se ha observado que la capsaicina o la resiniferatoxina mejoran los síntomas de incontinencia tras la inyección en la vejiga. Al receptor VR1 se le ha denominado "detector polimodal" de estímulos nocivos ya que puede activarse de diversas maneras. El canal receptor se activa por capsaicina y otros vaniloides y por tanto se clasifica como un canal iónico abierto por ligando. La activación del receptor VR1 por capsaicina puede bloquearse por el antagonista del receptor VR1 competitivo, la capsazepina. El canal también puede activarse por protones. En condiciones ligeramente ácidas (pH 6-7) la afinidad de la capsaicina por los receptores aumenta, mientras que a pH < 6, se produce la activación directa del canal. Además, cuando la temperatura de la membrana alcanza 43° C, el canal se abre. Por lo tanto el calor puede abrir directamente el canal en ausencia del ligando. El análogo de capsaicina, la capsazepina, que es un antagonista competitivo de capsaicina, bloquea la activación del canal en respuesta a la capsaicina, al ácido o al calor.

El canal es un conductor catiónico inespecífico. Tanto el sodio como de calcio extracelular entran a través del poro del canal, dando como resultado la despolarización de la membrana celular. Esta despolarización aumenta la excitabilidad neuronal, conduciendo al disparo del potencial de acción y a la transmisión de un impulso nervioso nocivo a la médula espinal. Además, la despolarización de los terminales periféricos puede conducir a la liberación de péptidos inflamatorios tales como, pero sin limitación, sustancia P y CGRP, conduciendo a una sensibilización periférica del tejido potenciada.

Recientemente, dos grupos han descrito la generación de un ratón inactivado ("knock-out") que carece del receptor VR1 (VR1(-/-)). Estudios electrofisiológicos de neuronas sensoriales (ganglios de la raíz dorsal) de estos animales revelaron una notable ausencia de respuestas suscitadas por estímulos nocivos incluyendo capsaicina, calor y pH reducido. Estos animales no mostraron ningún síntoma aparente de deterioro conductual y no mostraron diferencias en cuanto a respuestas frente a estimulación térmica y mecánica aguda no nociva con respecto a ratones de tipo silvestre. Los ratones VR1 (-/-) tampoco mostraron sensibilidad reducida a nocicepción mecánica o térmica inducida por lesión nerviosa. Sin embargo, los ratones con VR1 inactivado eran insensibles a los efectos nocivos de capsaicina intradérmica, a la exposición de calor intenso (50-55° C) y no desarrollaron hiperalgesia térmica después de la administración intradérmica de carragenano.

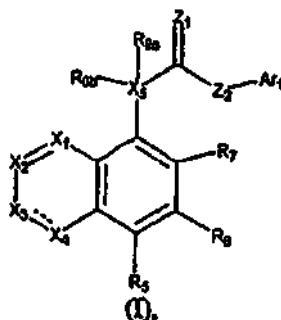
El documento WO 03/014064 describe derivados de amina que tienen actividad antagonista del receptor 1 vaniloide (VR1). Estos derivados de amina se usan para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de VR1, en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria, hiperactividad de la vejiga, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, ictus, incontinencia y/o trastornos inflamatorios. Landsiedel-Maier et al., Arch. Pharm. Pharm. med Chem, vol. 331, 1998, páginas 59-71 describen la síntesis y la relación de la actividad estructural de 1-aminoindanos 7-sustituidos como ligandos del receptor 5-HT_{1A}. Sterling et al., J. Med. Chem., vol. 45, N° 24, 2002, páginas 5260-5279, describen la síntesis de nuevos inhibidores duales de acetilcolina esterasa (AChE) y monoamina oxidasa (MAO), que derivan de hidroxí aminoindano y fenetilamina. Estos inhibidores se ensayaron *in vitro* y mostraron una actividad inhibidora dual contra AChE y MAO y por lo tanto son posiblemente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. El documento WO 03/097586 describe ligandos de receptores vaniloides VR1, en particular ureas β -aminotetralin-derivadas que son antagonistas o agonistas de VR1 y son útiles en el tratamiento y prevención de afecciones inflamatorias y otras afecciones dolorosas en mamíferos. El documento WO 03/070247 describe compuestos azabíclicos condensados que inhiben receptores vaniloides VR1 y son útiles en el tratamiento del dolor, hiperalgesia térmica inflamatoria, incontinencia

urinaria e hiperactividad de la vejiga. El documento WO 03/055484 se refiere a derivados urea que tienen actividad antagonista VR1 y son útiles en la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de VR1, particularmente en el tratamiento de incontinencia por tenesmo urinario, hiperactividad de la vejiga, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, ictus, incontinencia y/o trastornos inflamatorios. El documento WO 03/080578 describe derivados de urea heteroaromáticos como moduladores del receptor VR1 para el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que predomina el dolor y/o la inflamación.

Los compuestos de la presente invención son nuevos antagonistas de VR1 y tienen utilidad en el tratamiento del dolor, hiperactividad de la vejiga, incontinencia urinaria o hiperalgesia térmica inflamatoria.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere en primer lugar a compuestos de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que
- está ausente o un enlace sencillo;

X₁ es CR₁

X₂ es N o CR₂;

X₃ es N, NR₃ o CR₃;

X₄ es un enlace o CR₄;

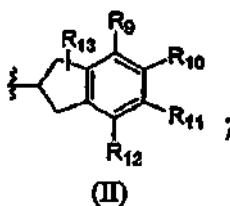
X₅ es N;

con la condición de que al menos uno de X₂, y X₃ sea N;

Z₁ es O;

Z₂ es NH;

Ar₁ es



cada uno de R₁, R₃, R₅, R₆ y R₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi-alcoxi, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_AZ_BN)sulfonilo;

cada uno de R₂ y R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)alquilcarbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo, (Z_AZ_BN)sulfonilo, (Z_A-Z_BN)C(=NH)-, (Z_AZ_BN)C(=NCN)NH- y (Z_AZ_BN)C(=NH)NH-;

R_{8a} es hidrógeno o alquilo;

R_{8b} está ausente;

cada uno de R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo,

(Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_AZ_BN)sulfonilo, en el que cada uno de Z_A y Z_B es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo o arilalquilo, con la condición de que al menos uno de R₉, R₁₀, R₁₁ o R₁₂ sea distinto de hidrógeno o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con los átomos a los que

están unidos formen un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo;

R₁₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo y halógeno;

R_A es hidrógeno o alquilo; y

R_B es alquilo, arilo o arilalquilo.

La presente invención también incluye un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en dolor, hiperactividad de vejiga, incontinencia urinaria e hiperalgesia térmica inflamatoria inhibiendo el receptor valinoide subtipo I en un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

Descripción resumida de las figuras

Las siguientes figuras están relacionadas con los Ejemplos de referencia 13A+13D:

La **Figura 1** muestran los resultados de la Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) para el compuesto del Ejemplo 13A.

La **Figura 2** muestra los resultados de difracción de rayos X (XRD) para el compuesto del Ejemplo 13A.

La **Figura 3** muestra los resultados de DSC para el compuesto del Ejemplo 13B.

La **Figura 4** muestra los resultados de XRD para el compuesto del Ejemplo 13B.

La **Figura 5** muestra los resultados de DSC para el compuesto del Ejemplo 13C.

La **Figura 6** muestra los resultados de XRD para el compuesto del Ejemplo 13C.

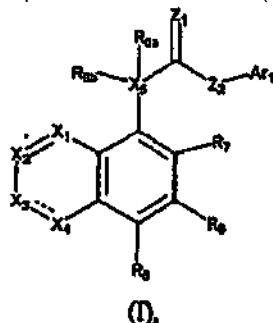
La **Figura 7** muestra los resultados de DSC para el compuesto del Ejemplo 13D.

La **Figura 8** muestra los resultados de XRD para el compuesto del Ejemplo 13D.

Descripción detallada de la invención

(1) Realizaciones.

En la realización principal, se describen compuestos de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que está ausente o es un enlace sencillo;

X₁ es CR₁

X₂ es N o CR₂;

X₃ es N, NR₃ o CR₃;

X₄ es un enlace o CR₄;

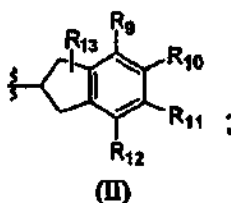
X₅ es N;

con la condición de que al menos uno de X₂ y X₃ sea N;

Z es O;

Z₂ es NH;

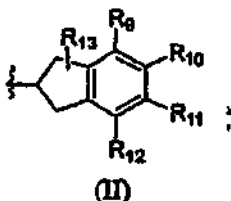
Ar₁ es,



cada uno de R₁, R₃, R₅, R₆ y R₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno,

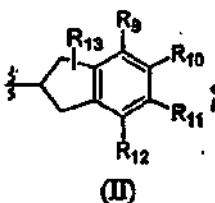
- alqueno, alcoxi, alcoxi-alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(OH)C-$, $R_B(SO)_2R_AN-$, $R_AO(SO)_2-$, $R_BO(SO)_2-$, Z_AZ_BN- , $(Z_AZ_BN)alquilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilalquilo$ y $(Z_AZ_BN)sulfonilo$;
- 5 cada uno de R_2 y R_4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(OH)C-$, $R_B(SO)_2R_AN-$, $R_AO(SO)_2-$, $R_BO(SO)_2-$, Z_AZ_BN- , $(Z_AZ_BN)alquilo$, $(Z_AZ_BN)alquilcarbonilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilalquilo$, $(Z_AZ_BN)sulfonilo$, $(Z_AZ_BN)C(=NH)-$, $(Z_AZ_BN)C(=NCN)NH-$ y $(Z_AZ_BN)C(=NH)NH-$;
- 10 R_{8a} es hidrógeno o alquilo;
 R_{8b} está ausente;
- 15 cada uno de R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(OH)C-$, $R_B(SO)_2R_AN-$, $R_AO(SO)_2-$, $R_BO(SO)_2-$, Z_AZ_BN- , $(Z_AZ_BN)alquilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilalquilo$ y $(Z_AZ_BN)sulfonilo$, en el que cada uno de Z_A y Z_B es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo o arilalquilo, con la condición de que al menos uno de R_9 , R_{10} , R_{11} o R_{12} sea distinto de hidrógeno, o R_{10} y R_{11} tomados junto con los átomos a los que están unidos formen un anillo cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclo;
- 20 R_{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo y halógeno;
- 25 R_A es hidrógeno o alquilo; y
 R_B es alquilo, arilo o arilalquilo.

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- es un enlace sencillo; X_1 es CR_1 ; X_2 es CR_2 ; X_4 es CR_4 ; X_3 y X_5 son N; Z_1 es O; Z_2 es NH; Ar_1



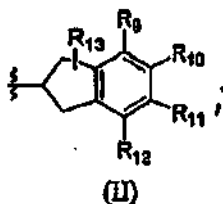
- 30 y R_{8b} está ausente; y R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{8a} , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se han definido en la fórmula (I).

- En otra realización de la presente invención se describen compuestos de la fórmula (I) descrita en el presente documento, en la que - es un enlace sencillo; X_1 es CR_1 ; X_2 es CR_2 ; X_4 es CR_4 ; X_3 y X_5 son N; Z_1 es O; Z_2 es NH; Ar_1 es
- 35



R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno; R_{8b} está ausente; y R_2 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se han definido en la fórmula (I).

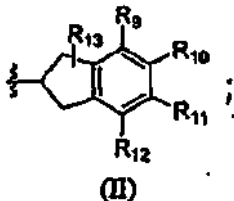
- 40 En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- es un enlace sencillo; X_1 es CR_1 ; X_2 es CR_2 ; X_4 es CR_4 ; X_3 y X_5 son N; Z_1 es O; Z_2 es NH; Ar_1 es



R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno; al menos uno de R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente entre el

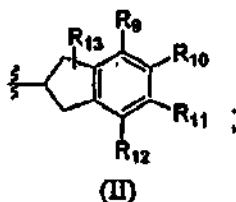
grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, cianoalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y heterociclo; R_2 es hidrógeno o alquilo; y R_{8b} está ausente; y R_{13} es como se ha definido en la fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- es un enlace sencillo; X_1 es CR_1 ; X_2 es CR_2 ; X_4 es CR_4 ; X_3 y X_5 son N; Z_1 es O; Z_2 es NH; Ar_1 es



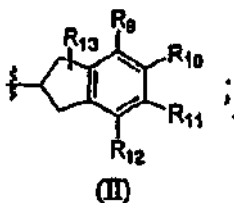
R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno; al menos uno de R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno y haloalquilo; R_2 es hidrógeno o alquilo; R_{8b} está ausente; y R_{13} es como se ha definido en la fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- está ausente; X_1 es CR_1 ; X_2 es N; X_3 es NR_3 ; X_4 es un enlace; X_5 es N; Z_1 es O; Z_2 es NH; Ar_1 es



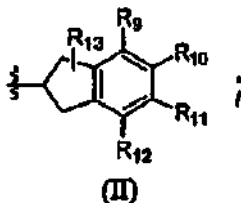
R_{8b} está ausente; y R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{8a} , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se han definido en la fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- está ausente; X_1 es CR_1 ; X_2 es N; X_3 es NR_3 ; X_4 es un enlace; X_5 es N; Z_1 es O; Z_2 es NH; Ar_1 es



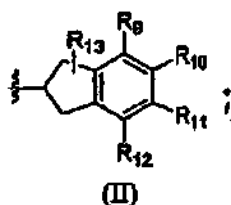
R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, y hidroxialquilo; R_3 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno; R_{8b} está ausente; y R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se han definido en la fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- está ausente; X_1 es CR_1 ; X_2 es N; X_3 es NR_3 ; X_4 es un enlace; X_5 es N; Z_1 es O; Z_2 es NH; Ar_1 es



R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; R_3 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno; al menos uno de R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, cianoalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y heterociclo; R_{8b} está ausente; y R_{13} es como se ha definido en la fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- está ausente; X_1 es CR_1 ; X_2 es N; X_3 es NR_3 ; X_4 es un enlace; X_5 es N; Z_1 es O; Z_2 es NH; Ar_1 es

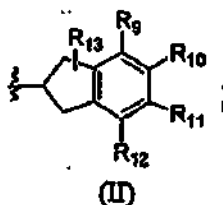


R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; R₃, R₅, R₆, R₇, y R_{8a} son hidrógeno; al menos uno de R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cianoalquilo, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi; R_{8b} está ausente; y R₁₃ es como se ha definido en la fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, se describen las formas amorfas de los compuestos de la fórmula (I) en el presente documento.

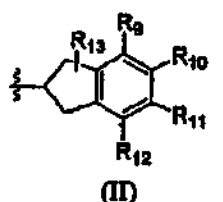
En otra realización de la presente invención, se describen formas salinas de los compuestos de la fórmula (I) en el presente documento.

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- está ausente; X₁ es CR₁; X₂ es N; X₃ es NR₃; X₄ es un enlace; X₅ es N; Z₁ es O; Z₂ es NH; Ar₁ es



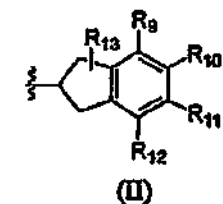
R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en alcocarbonilo, alquilo y alquilcarbonilo; R₅, R₆, R₇, y R_{8a} son hidrógeno; al menos uno de R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cianoalquilo, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi; R_{8b} está ausente; y R₁₃ es como se ha definido en la fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- está ausente; X₁ es CR₁; X₂ es N; X₃ es NR₃; X₄ es un enlace; X₅ es N; Z₁ es O; Z₂ es NH; Ar₁ es



R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; R₃, R₅, R₆, R₇ y R_{8a} son hidrógeno; al menos uno de R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ es heterociclo; R_{8b} está ausente; y R₁₃ es como se ha definido en la fórmula (I).

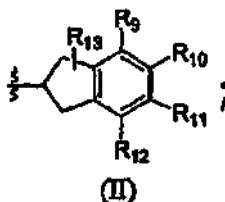
En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- está ausente; X₁ es CR₁; X₂ es N; X₃ es NR₃; X₄ es un enlace; X₅ es N; Z₁ es O; Z₂ es NH; Ar₁ es



R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; R₃, R₅, R₆, R₇ y R_{8a} son hidrógeno; al menos uno de R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en azabiciclooctilo, azabicicloheptilo, isoquinolinilo, morfolinilo, oxazepanilo, piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o hexahidro-1H-azepinilo; R_{8b} está ausente; y R₁₃ es como se ha definido en la fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de la fórmula (I), en la que -- está ausente; X₁

es CR₁; X₂ es N; X₃ es NR₃; X₄ es un enlace; X₅ es N; Z₁ es O; Z₂ es NH; Ar₁ es



R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroalquilo; R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en alcóxicarbonilo y alquilcarbonilo; R₅, R₆, R₇ y R_{8a} son hidrógeno; al menos uno de R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en azabiciclooctilo, azabicicloheptilo, isoquinolinilo, morfolinilo, oxazepanilo, piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o hexahidro-1H-azepinilo; R_{8b} está ausente; y R₁₃ es como se ha definido en la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en un método de tratamiento de un trastorno mediante la inhibición del receptor vaniloide del subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en un método de tratamiento del dolor mediante la inhibición del receptor vaniloide del subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en un método de tratamiento de hiperactividad de la vejiga mediante la inhibición del receptor vaniloide del subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en un método de tratamiento de incontinencia urinaria mediante la inhibición del receptor vaniloide del subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en un método de tratamiento de una hiperalgesia térmica inflamatoria mediante la inhibición del receptor vaniloide del subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas comprenden compuestos de la presente invención que pueden formularse junto con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (como polvos, cremas o gotas), por vía bucal o como un spray nasal u oral.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero sin limitación, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero sin limitación, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero sin limitación, carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero sin limitación, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero sin limitación, etil oleato y etil laurato; agar; agentes tamponantes tales como, pero sin limitación, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirogénica; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero sin limitación, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y perfumantes; conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio de quien realiza la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables antes del uso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como etil oleato) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede realizarse incluyendo agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, es deseable disminuir absorción del fármaco a partir de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse usando una suspensión líquida de material amorfo o cristalino con poca volubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un fármaco administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleaginoso.

Las formas de depósito inyectable se realizan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólico. Dependiendo de la relación del fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósito también pueden prepararse incluyendo el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonatos de sodio; e) agentes retardantes de la solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y glicerol monoestearato; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina dura y blanda usando vehículos tales como lactosa o azúcares lácteos así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y carcasas tales como recubrimientos entéricos u otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser una composición de manera que solamente liberen el ingrediente (o ingredientes) activo o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma micro encapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los vehículos anteriormente mencionados.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes normalmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, isostearil alcoholes etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con vehículos no irritantes adecuados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas proceden generalmente de fosfolípidos o de otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Para la formación de liposomas puede usarse cualquier lípido no tóxico, metabolizable y fisiológicamente aceptable. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) usadas individualmente o juntas. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), página 33 y posteriores.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor necesario que pueda necesitarse. Las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos y soluciones oculares y también pueden contemplarse dentro del alcance de la presente invención.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar para obtener una cantidad del compuesto (o compuestos) activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, de la vía de administración, de la afección y de la gravedad de la afección a tratar y del historial médico anterior del paciente a tratar.

Cuando se usa en los tratamientos anteriores u otros, puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención en forma pura o, cuando dicha forma existe, en forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable. Se entenderá, sin embargo, que el uso total diario de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico tratante dentro del ámbito del buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno a tratar y de la gravedad del trastorno; de la actividad del compuesto específico empleado; de la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y alimentación del paciente; del tiempo de administración, de la vía de administración y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; de la duración del tratamiento; de los fármacos usados en combinación o concomitantes con el compuesto específico empleado, y de factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en (*J. Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66 páginas 1 y siguientes., 1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención o de forma separada, haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen, pero sin limitación, benzenosulfonato, bisulfato, ácido clorobenceno sulfónico, ácido 1,5-naftalen disulfónico, tiocianato, ácido dodecil sulfúrico, etanosulfonato, canforsulfonato, clorhidrato, bromhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato (isotionato), metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, sulfato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de ácido que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico.

Las sales de adición básicas pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la presente invención, haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada, tal como, pero sin limitación, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, y cationes de amina y amonio cuaternarios no tóxicos, incluyendo amonio, tetrametilamonio, tatraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

La presente invención contempla compuestos de la fórmula I formados por medios sintéticos o formados por biotransformación *in vivo* de un profármaco. Los profármacos pueden transformarse rápidamente *in vivo* en los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, por hidrólisis en sangre.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas sin solvatar para los propósitos de la invención.

La dosis total diaria de los compuestos de la presente invención administrados a un ser humano o a un animal inferior pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día. Para los propósitos de administración por vía oral, pueden administrarse dosis más preferible en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria efectiva puede dividirse en dosis múltiples para propósitos de administración; por lo tanto, las composiciones de dosificación unitarias pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para preparar la dosis diaria.

(2) Definición de Términos.

Como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, eteno, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-buten, 4-penten, 5-hexen, 2-hepten, 2-metil-1-hepten y 3-decen.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "alcoxialcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere al un grupo alcoxi, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero sin limitación, metoximetoxi, etoximetoxi y 2-etoxietoxi.

El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto parental a través de a grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto parental molecular a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo y 2-*terc*-butoxicarboniletilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *isopentilo*, *neopentilo*, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de a grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo, incluyen, pero sin limitación, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo y 3-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi y *terc*-butilcarboniloxi.

El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero sin limitación, metilsulfanilo, etilsulfanilo, *terc*-butilsulfanilo y hexilsulfanilo.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "Ar₁", como se usa en el presente documento, se refiere a 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo de la fórmula (II) anterior.

Los Ar₁ se sustituyen como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos representativos de grupos Ar₁ sustituidos incluyen, pero sin limitación, 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillos condensados bicíclico o tricíclico, en el que uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos bicíclicos condensados se ilustran mediante un grupo fenilo condensado con un grupo cicloalquilo, como se ha definido en el presente documento, u otro grupo fenilo. Los sistemas de anillos condensados tricíclicos se ilustran mediante un sistema de anillos bicíclico condensado con un grupo cicloalquilo, como se ha definido en el presente documento, u otro grupo fenilo. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, antracenilo, azulenilo, fluorenilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

Los grupos arilo pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxi, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxi, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, -NZ_CZ_D, (NZ_CZ_D)alquilo, (NZ_CZ_D)carbonilo, (NZ_CZ_D)carbonilalquilo, (NZ_CZ_D)sulfonilo, -NR_AS(O)₂R_B, -S(O)₂OR_A y -S(O)₂R_A, en el que R_A y R_B son como se definen en el presente documento.

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi y 3,5-dimetoxifenoxi.

El término "ariltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de ariltio incluyen, pero sin limitación, fenilsulfanilo, naft-2-ilsulfanilo y 5-fenilhexilsulfanilo.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -C(O)-.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CO₂H.

El término "carboxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carboxi, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, pero sin limitación, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxipropilo.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ciano, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero sin limitación, cianometilo, 2-

cianoetilo y 3-cianopropilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "etilendioxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-O(CH_2)_2O-$, en el que los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos al resto molecular parental a través de un átomo de carbono que forma un anillo de 5 miembros o los átomos del oxígeno del grupo etilendioxi están unidos al resto molecular parental a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de seis miembros.

El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)H$.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere un $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, 2-cloro-3-fluoropentiloxi y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de halo alquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "haloalquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquiltio, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquiltio incluyen, pero sin limitación, trifluorometiltio.

El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de tres miembros tiene cero dobles enlaces. El anillo de cuatro y cinco miembros tiene cero o un doble enlace. El anillo de seis miembros tiene cero, uno o dos dobles enlaces. Los anillos de siete y ocho miembros tienen cero, uno, dos, o tres dobles enlaces. Los grupos heterociclo de la presente invención pueden unirse al resto molecular parental a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero sin limitación, azabíciclo[2,2,1]heptanilo, azabíciclo[2,2,1]octanilo, azetidínilo, hexahidro-1H-azepínilo, hexahidroazocin-(2H)-ilo, indazolilo, morfolínilo, octahidroisoquinolina, piperazínilo, piperidínilo, piridinilo, pirrolidínilo y tiomorfolínilo.

Los heterociclos están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquénilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquínilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, piperidínilo y oxo.

El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-OH$.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "mercapto", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-SH$.

El término "mercaptoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo mercapto, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de mercaptoalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo.

El término "metilendioxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-OCH_2O-$ en el que los átomos de oxígeno en el metilendioxi están unidos al resto molecular parental a través dos átomos de carbono adyacentes.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NO_2$.

El término " $-NZ_AZ_B$ ", como se usa en el presente documento, se refiera a dos grupo, Z_A y Z_B , que están adjuntos al

resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z_A y Z_B se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de $-NZ_AZ_B$ incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamina y acetilmetilamino.

- 5 El término " (NZ_AZ_B) alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NZ_AZ_B$, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NZ_AZ_B) alquilo incluyen, pero sin limitación, aminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y (etilmetilamino)metilo.
- 10 El término " (NZ_AZ_B) carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NZ_AZ_B$ como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de a grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NZ_AZ_B) carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.
- 15 El término " (NZ_AZ_B) carbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NZ_AZ_B) carbonilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NZ_AZ_B) carbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, (aminocarbonil)metilo, 2-((metilamino)carbonil)etilo y ((dimetilamino)carbonil)metilo.
- 20 El término " (NZ_AZ_B) sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NZ_AZ_B$, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NZ_AZ_B) sulfonilo incluyen, pero sin limitación, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.
- 25 El término " $-NZ_CZ_D$ " como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, Z_C y Z_D , que están adjuntos al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z_C y Z_D se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de $-NZ_CZ_D$ incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamina y acetilmetilamino.
- 30 El término " (NZ_CZ_D) alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NZ_CZ_D$, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NZ_CZ_D) alquilo incluyen, pero sin limitación, aminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y (etilmetilamino)metilo.
- 35 El término " (NZ_CZ_D) carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NZ_CZ_D$, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de a grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NZ_CZ_D) carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.
- 40 El término " (NZ_CZ_D) carbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NZ_CZ_D) carbonilo, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NZ_CZ_D) carbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, (aminocarbonil)metilo, 2-((metilamino)carbonil)etilo y ((dimetilamino)carbonil)metilo.
- 45 El término " (NZ_CZ_D) sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NZ_CZ_D$, como se ha definido en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NZ_CZ_D) sulfonilo incluyen, pero sin limitación, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.
- 50 El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a un $=O$.

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-S(O)_2-$.

- 55 La expresión "por vía parenteral", como se usa en el presente documento, se refiere a modos de que incluyen inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutánea e intracutánea e infusión.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a una carga, diluyente, material de encapsulamiento o formulación auxiliar de cualquier tipo no tóxica, sólido inerte, semisólido o líquido.

- 60 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención se refiere a la cantidad del compuesto para tratar trastornos, con una proporción riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.
- 65 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los regidos de seres humano y animales inferiores sin

excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y se correspondan con una proporción beneficio/riesgo razonable.

- 5 Las expresiones "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco", como se usan en el presente documento, representan aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, se correspondan con una proporción riesgo/beneficio razonable y sean eficaces para su uso pretendido.
- 10 El término "amorfo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sólido esencialmente sin cristalinidad. La expresión "esencialmente sin", en referencia a la ausencia de cristalinidad, significa al menos aproximadamente un 95% amorfo, preferiblemente aproximadamente un 97% amorfo, más preferiblemente de aproximadamente 99% amorfo y lo más preferible aproximadamente un 100% amorfo.
- 15 Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Se designan estereoisómeros (R) o (S), dependiendo de la configuración de los sustituyentes entorno al átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) usados en el presente documento son como se definen en las Recomendaciones de 1974 de la IUPAC 1974 por la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. Vol. 45, páginas 13-30 (1976). La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los
- 20 mismos y se incluyen específicamente dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, que contienen centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas seguido de resolución, una técnica bien conocida para los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se
- 25 ilustran por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a una auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto óptimamente puro del auxiliar, (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quirales o (3) formación de una sal diastereomérica seguido de recristalización selectiva de una de las sales diastereoméricas.
- 30 Los compuestos de la presente invención se nombraron mediante ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollados por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se dieron nombre que parecen ser coherentes con la nomenclatura de ACD.

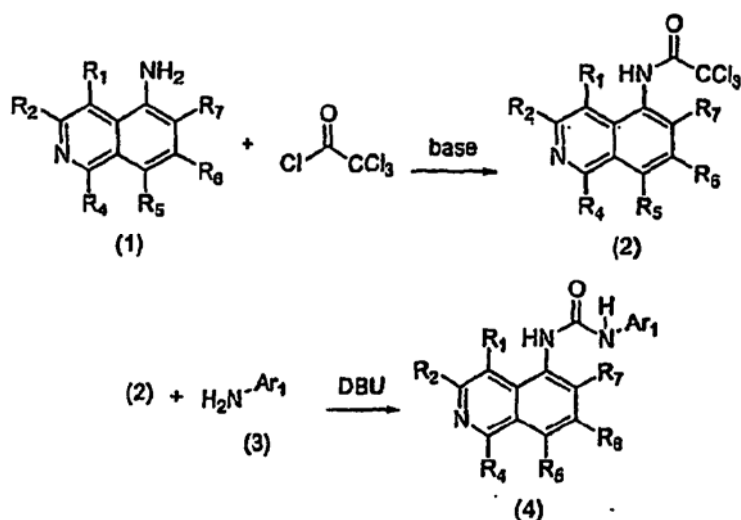
Abreviaturas

- 35 Las abreviaturas que se han usado en los Esquemas y en los Ejemplos siguientes son: atm para atmósfera o atmósferas); DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCC para 1,3-diciclohexilcarbodiimida; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; DMF para *N,N*-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; EDCI o EDC para clorhidrato de 1-metil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida; Et para CH₃CH₂; HPLC para cromatografía líquida de alta presión;
- 40 Me para CH₃; Ph para fenilo; MPa para mega pascales (psi para libras por pulgada cuadrada); y THF para tetrahidrofurano.

(3) Preparación de los Compuestos de la Presente Invención

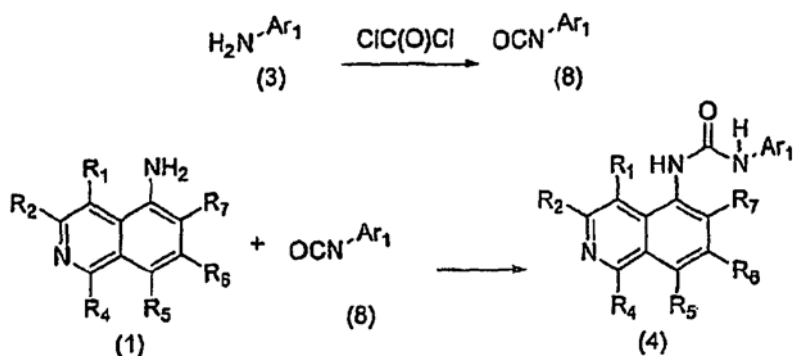
- 45 Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes Esquemas sintéticos y Ejemplos que ilustran un medio por el que los compuestos de la presente invención pueden prepararse.

Esquema 1



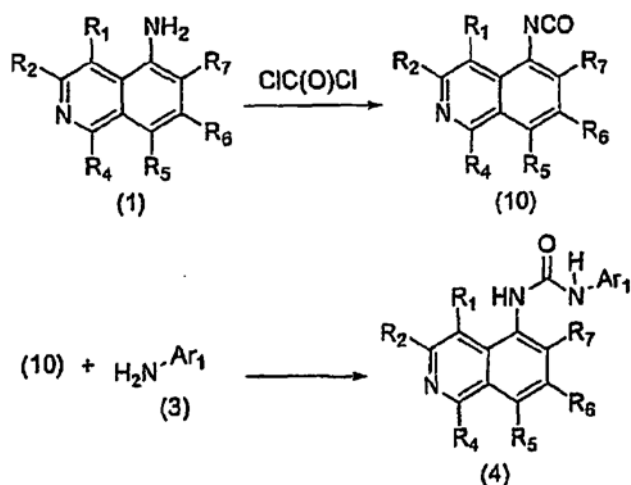
Las ureas de la fórmula general (4), donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y Ar_1 son como se han definido en la fórmula (I), pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 1. Las 5-aminoisoquinolinas de la fórmula general (I), adquiridos en el mercado o preparados usando procedimientos químicos convencionales conocidos para los expertos en la materia, pueden tratarse con cloruro de tricloroacetilo y una base tal como, pero sin limitación, trietilamina en un disolvente, tal como diclorometano para proporcionar tricloroacetamidas de la fórmula general (2). Las tricloroacetamidas de la fórmula general (2) pueden tratarse con aminas de la fórmula general (3) y una base no nucleófila, tal como, pero sin limitación, DBU en un disolvente, tal como, pero sin limitación, acetonitrilo para proporcionar ureas de la fórmula general (4).

Esquema 2



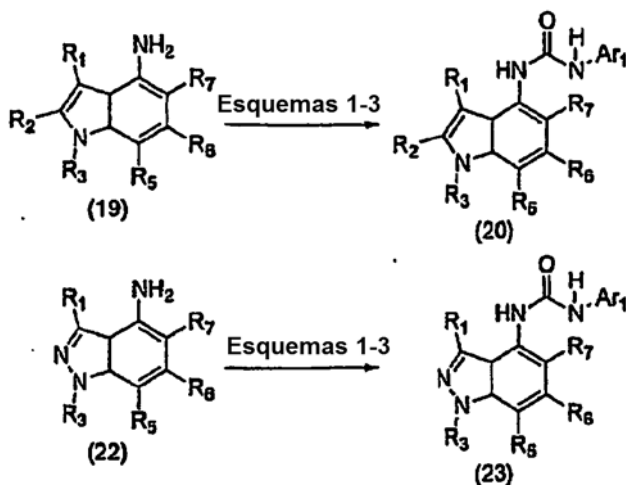
Las ureas de la fórmula general (4), en la que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y Ar_1 son como se han definido en la fórmula (I), pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 2. Las aminas de la fórmula general (3) pueden tratarse con fosgeno o trifosgeno y DMAP en un disolvente, tal como, pero sin limitación, diclorometano para proporcionar isocianatos de la fórmula general (8). Las 5-aminoisoquinolinas de la fórmula general (1) pueden tratarse con isocianatos de la fórmula general (8) en un disolvente tal como, pero sin limitación, tolueno o THF o una combinación de los mismos para proporcionar ureas de la fórmula general (4).

Esquema 3



Las ureas de la fórmula general (4), en la que $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7$ y Ar_1 , son como se han definido en la fórmula (I), pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 3. Las 5-aminoisoquinolinas de la fórmula general (1) pueden tratarse con fosgeno o trifosgeno y DMAP en un disolvente, tal como, pero sin limitación, diclorometano para proporcionar isocianatos de la fórmula general (10). Los isocianatos de la fórmula general (10) pueden tratarse con aminas de la fórmula general (3) en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tolueno o THF, o una combinación de los mismos para proporcionar ureas de la fórmula general (4).

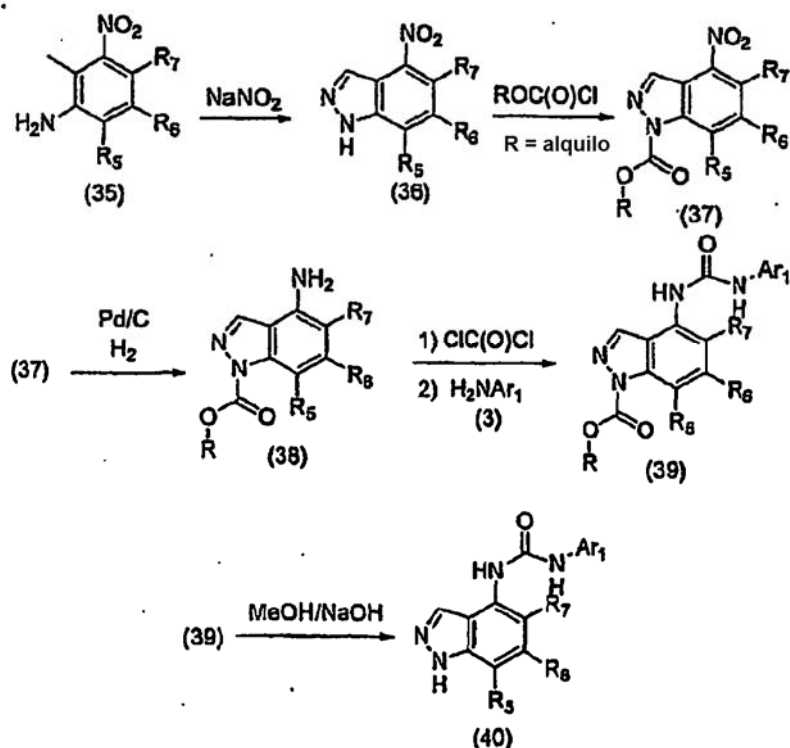
Esquema 4



Las ureas de la fórmula general (20), en la que $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7$ y Ar_1 son como se han definido en la fórmula (I), pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 4. Los 4-aminoindoles de la fórmula general (19), adquiridos en el mercado o preparados usando procedimientos químicos convencionales conocidos para los expertos en la materia, pueden procesarse como se ha descrito en los Esquemas 1-3 para proporcionar ureas de la fórmula general (20).

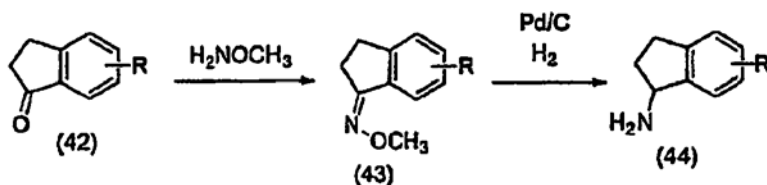
Las ureas de la fórmula general (23), en la que R_1, R_3, R_5, R_6, R_7 y Ar_1 son como se han definido en la fórmula (I), pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 4. Los 4-aminoindazoles de la fórmula general (22), adquiridos en el mercado o preparados usando procedimientos químicos convencionales conocidos para los expertos en la materia, pueden procesarse como se ha descrito en los Esquemas 1-3 para proporcionar ureas de la fórmula general (23).

Esquema 6



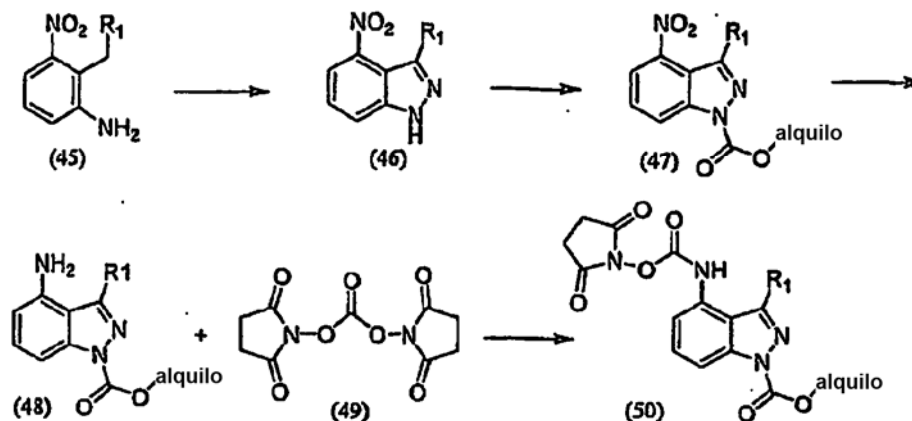
Las ureas de la fórmula general (39) y las ureas de la fórmula general (40), en las que R_5 , R_6 , R_7 y Ar_1 son como se han definido en la fórmula (I) y R es alquilo como se ha definido en el presente documento, pueden prepararse como se describe en el Esquema 6. Las nitro anilinas de la fórmula general (35) pueden tratarse con nitrito sódico y un ácido, incluyendo, pero sin limitación, ácido acético en agua para proporcionar los indazoles de la fórmula general (36). Los indazoles de la fórmula general (36) pueden tratarse con cloroformatos para proporcionar indazoles de la fórmula general (37). Los indazoles de la fórmula general (37) pueden tratarse con un catalizador de metal de transición, incluyendo, pero sin limitación, paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6,1 MPa (de aproximadamente 1 atm a aproximadamente 60 atm) para proporcionar los indazoles de la fórmula general (38). Los indazoles de la fórmula general (38) pueden procesarse como se ha descrito en el Esquema 1-3 para proporcionar los indazoles de la fórmula general (39). Los indazoles de la fórmula general (39) pueden tratarse con una base, incluyendo, pero sin limitación, hidróxido sódico o hidróxido potásico para proporcionar los indazoles de la fórmula general (40).

Esquema 7 (referencia)



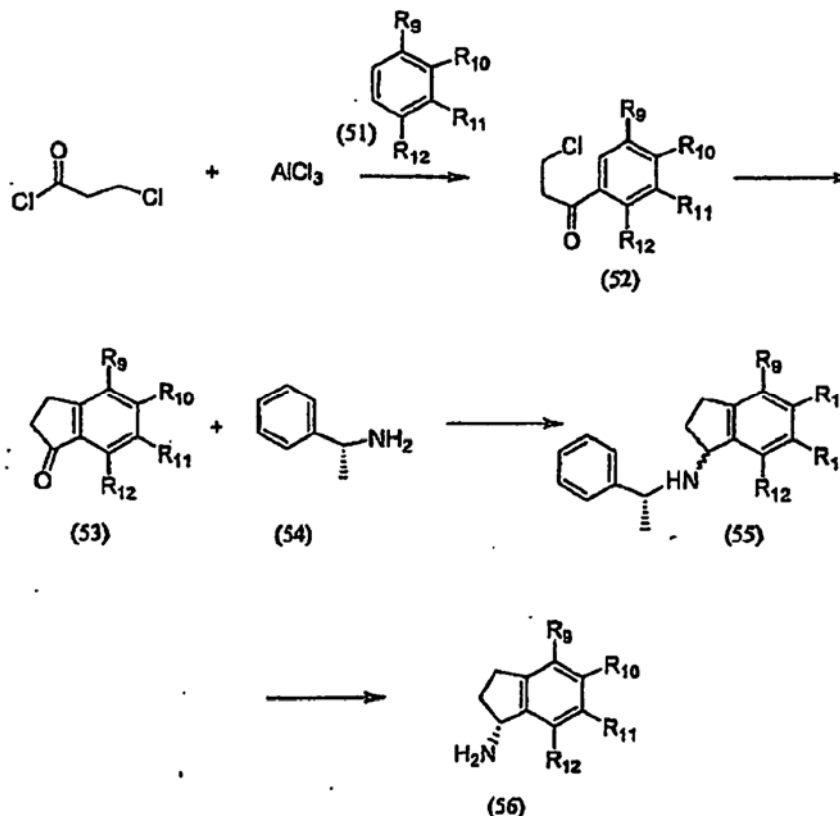
Las 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilaminas de la fórmula general (44), en la que R es 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(\text{CF}_3)_2(\text{HO})\text{C}-$, $-\text{NR}_\text{A}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_\text{B}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_\text{A}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_\text{B}$, $-\text{NZ}_\text{A}\text{Z}_\text{B}$, $(\text{NZ}_\text{A}\text{Z}_\text{B})\text{alquilo}$, $(\text{NZ}_\text{A}\text{Z}_\text{B})\text{carbonilo}$, $(\text{NZ}_\text{A}\text{Z}_\text{B})\text{carbonilalquilo}$ o $(\text{NZ}_\text{A}\text{Z}_\text{B})\text{sulfonilo}$, en los que cada uno de Z_A y Z_B es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo o arilalquilo, pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 7. Las indan-1-onas de la fórmula general (42) pueden tratarse con hidroxilaminas, incluyendo, pero sin limitación, O-metilhidroxilamina para proporcionar las oximas de la fórmula general (43). Las oximas de la fórmula general (43) pueden tratarse con paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6,1 MPa (de aproximadamente 1 atm a aproximadamente 60 atm) para proporcionar las 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilaminas de la fórmula general (44).

Esquema 8 (referencia)



- 5 Como se muestra en el Esquema 8, los compuestos 2-alkilo, 3-nitro-anilina sustituida de la fórmula (45), en la que R_1 es alkilo, cuando se tratan con nitrato sódico en ácido acético proporcionan un compuesto de la fórmula (46). Los compuestos de la fórmula (46) cuando se tratan con un cloroformiato de alkilo y una base, tal como, pero sin limitación 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno proporcionan un compuesto de la fórmula (47). Los compuestos de la fórmula (47) tratados con una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente, tal como, pero sin limitación, metanol proporcionan un compuesto de la fórmula (48). Los disolventes alternativos
- 10 pueden incluir mezclas de metanol acuoso que contiene 1% de ácido acético o metanol que contiene 6% de ácido acético. Los compuestos de la fórmula (48) cuando se tratan con los compuestos de fórmula (49) en disolventes, tales como, pero sin limitación, acetonitrilo proporcionan un compuesto de la fórmula (56).

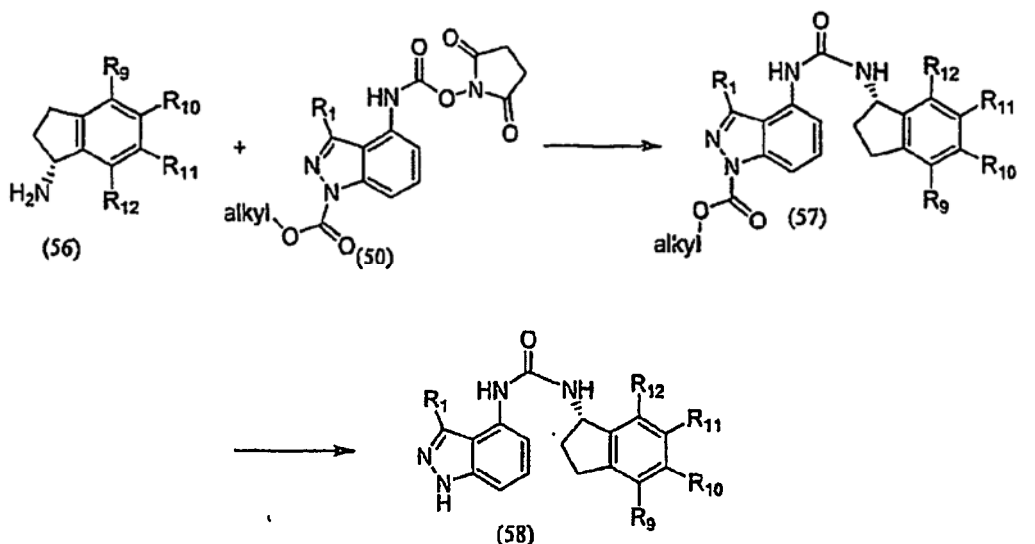
Esquema 9 (referencia)



- 15 Como se muestra en el Esquema 9, cuando se trata cloruro de cloropropionilo con cloruro de aluminio en un

disolvente, tal como, pero sin limitación, cloruro de metileno seguido de la adición de un compuesto de fórmula (51) se proporciona un compuesto de fórmula (52). Los compuestos de la fórmula (52) cuando se tratan con ácido sulfúrico concentrado seguido de calentamiento proporcionan compuestos de la fórmula (53). Un compuesto de la fórmula (53) y un compuesto de la fórmula (54) en tolueno calentado en condiciones de Dean-Stark, con o sin una cantidad catalítica de ácido, durante un periodo tiempo, hasta que se ha retirado un equivalente molar de agua, seguido de reducción con borohidruro sódico en etanol, proporciona un compuesto de la fórmula (55). Un compuesto de la fórmula (55) cuando se trata con una atmósfera de hidrógeno de 0,28 MPa (40 psi) en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono en disolventes, tales como, pero sin limitación, metanol o etanol que contienen una cantidad catalítica de ácido acético, proporciona compuestos de la fórmula (56).

Esquema 10 (referencia)



Como se muestra en el Esquema 10, los compuestos de la fórmula (56) cuando se tratan con compuestos de la fórmula (50) proporcionan compuestos de la fórmula (57). Los disolventes típicos incluyen, pero sin limitación, acetonitrilo o DMF. Los compuestos de la fórmula (57) cuando se tratan con hidróxido sódico proporcionan compuestos de la fórmula (58), que son representativos de los compuestos de la presente invención. Los disolventes típicos incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol y mezclas de disolventes, tales como DMF y metanol. Las dos etapas pueden realizarse secuencialmente con o sin aislamiento del producto (57).

Procedimientos de procesos generales como se indican en los Esquemas 8-10

Compuesto de fórmula (46)

4-nitro-3-sustituido-1H-indazol

Se agitaran nitrito sódico (1,5-2,7 equivalentes) y agua (0,5-2,5 ml/g de anilina) hasta que todos los sólidos se disuelven, después se enfrían a aproximadamente 0-10 °C. Se mezclan 3-nitroanilina sustituida con 2-alkilo (compuesto de la fórmula (45)) en la que la posición 3 puede estar sustituida con hidrógeno o alquilo) y ácido acético (10-50 ml/g de anilina) en un segundo reactor y se enfrían a aproximadamente 10-30 °C. La solución de nitrito sódico se transfiere al segundo reactor tan rápido como es posible. La mezcla se agita y se supervisa el consumo de anilina. La mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja. El sólido se suspende de nuevo en agua (10-50 ml/g de anilina), se filtra, se lava con agua y se seca aproximadamente 40-90 °C para proporcionar 4-nitro-3-sustituido-1-H-indazol (rendimiento típicamente del 80-85%).

Compuestos de la fórmula (47)

Alquil éster del ácido 4-nitro-3-sustituido-indazol-1-carboxílico

Se agitan 4-nitro-3-sustituido-indazol (compuestos de la fórmula (46-)) en la que la posición 3 está sustituida con hidrógeno de alquil) y DMF (5-15 ml/g de nitroindazol) en un reactor hasta que todos los sólidos se disuelven y se enfría a aproximadamente 0-20 °C. Se añade 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,0-2,5 equivalentes) al reactor seguido de cloroformiato de metilo (1,0-2,5 equivalentes). La mezcla se supervisa por el consumo de nitroindazol después de lo cual se añade una solución acuosa al 10% de dihidrogenofosfato (1-10 ml/g de nitroindazol) al reactor. El sólido se filtra y se lava secuencialmente con una solución acuosa al 10% de dihidrogenofosfato potásico y agua, y se seca en un secador de muestras a aproximadamente 40-90 °C. El sólido de color pardo oscuro se suspende en acetato de isopropilo (5-30 ml/g de indazol), se filtra, se lava con acetato de isopropilo recién preparado y se

seca a aproximadamente 40-90 °C para proporcionar alquil éster del ácido 4-nitro-3-sustituido-indazol-1-carboxílico (compuesto de la fórmula (47)) (rendimiento típicamente del 80-90%).

Compuesto de fórmula (48)

Alquil éster del ácido 4-amino-3-alquil-indazol-1-carboxílico, sal HCl

Se añaden alquil éster del ácido 4-nitro-3-sustituido-indazol-1-carboxílico (compuesto de la fórmula (47)) y THF (5-20 ml/g de nitroindazol) a un reactor a presión. Se añade paladio al 5% sobre carbono (0,1-0,5 g/g de carbamato de nitroindazol) al reactor. La mezcla se desgasifica, después se agita a en una atmósfera de hidrógeno de 0,14-0,41 MPa (20-60 psi). La mezcla se supervisa para el consumo del material de partida. El catalizador se filtra y se enjuaga con THF recién preparado y la solución de filtrado se trata con HCl 12 M (1,0-3,0 equivalentes de HCl seco). El sólido que se precipita se filtra, se lava con isopropanol y se seca a aproximadamente 40-90 °C para proporcionar alquil éster del ácido 4-amino-3-sustituido-indazol-1-carboxílico, sal HCl, compuesto de la fórmula (48) (rendimiento típicamente del 80-90%).

Compuesto de fórmula 50

3-alquil-indazol de carbamato activado

Se añaden éster metílico del ácido 4-aminoindazol-1-carboxílico, sal HCl (compuesto de la fórmula (48)) (1,0 equivalente) y acetonitrilo (5-20 ml/g del sal) a un reactor a presión. Se añaden carbonato de *N,N*-disuccinimido (1,0-3,0 equivalentes) al reactor seguido de piridina (1,0-3,0 equivalentes). La mezcla se calienta a aproximadamente 25-60 °C durante un mínimo de 15-25 horas. La mezcla se enfría a 15-35 °C. El sólido se filtra, se lava con acetonitrilo y se seca a aproximadamente 40-90 °C para proporcionar el compuesto de imidazol de carbamato activado de la fórmula (50) (rendimiento típicamente del 80-90%).

Compuesto de la fórmula (:52)

1-(fenilo sustituido)-3-cloro-propan-1-ona

Se añade cloruro de 3-cloropropionilo a una suspensión de cloruro de aluminio (1,0-1,5 equiv.) en un disolvente, tal como, pero sin limitación, cloruro de metileno entre -10 y -20 °C. La mezcla se agita durante 1-3 horas después de lo cual se añaden el compuesto de la fórmula (51) (1,0-1,5 equiv.) a la mezcla a una temperatura entre -10 y -25 °C y la mezcla se agita durante 1-15 horas. La mezcla se diluye con una solución acuosa de ácido clorhídrico y las capas se separan. La capa orgánica se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Compuesto de fórmula (53)

indanona (4,5,6,7-sustituida)

El compuesto de la fórmula (52) se añade a ácido sulfúrico 12 Molar (3-15 ml/g) y se calienta entre 70-110 °C durante 1-3 horas. La mezcla se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico, tal como, pero sin limitación, acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento típicamente del 80%).

Compuesto de fórmula (55)

N-[*(1R)*-2,3-dihidro-(4, 5, 6,7 sustituido)-1*H*-inden-1-il]-*N*-[*(1R)*-1-feniletil]amina

En un recipiente de reacción se añadió el compuesto de la fórmula (53) (en el que las posiciones 4,5,6 y 7 pueden estar sustituidas como se ha descrito para R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} de la fórmula (I)) (1,0 equiv por ensayo), disolvente (tolueno, heptanos o THF, 5-15 vol; óptimamente 8 vol de tolueno), (*R*)-metilbencilamina (1,0 a 5,0 equiv; óptimamente 2,0 equiv.), con o sin un catalizador, tal como, pero sin limitación TFA <1%, TsOH-H₂O <2%, <2,0 equiv de MgSO₄, <2 equiv de CaSO₄, <2,0 equiv de TiCl₄, <2,0 equiv de Ti(OEt)₄, <200% en peso de tamices moleculares 4A. La solución se calentó a 80-120 °C durante 6-29 horas. Pueden usarse un aparato Dean-Stark, un condensados o una configuración de destilación atmosférica con el ajuste. Una suspensión de NaBH₄ (1,0-2,5 equiv; óptimamente 2,0 equiv.) en EtOH (5-15 vol; óptimamente 10 vol) dentro de un recipiente de reacción se enfrió a <10 °C (óptimamente 0 °C). La solución de imina se añadió mediante un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura interna a <10 °C (óptimamente 0 °C). Se aplicó etanol en forma de enjuague y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó en agitación a <10 °C (óptimamente 0-5 °C). La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La masa de la mezcla se concentró a presión reducida.

El residuo de destilación se recogió en agua y EtOAc y se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl al 10% y se concentraron. El residuo se disolvió en tolueno y EtOAc. El producto se extrajo en H₃PO₄ 1 M. Las capas acuosas se combinaron y se lavaron con MTBE.

Para aislar la amina secundaria, la fracción acuosa se combinó con MTBE y el pH se ajustó a 10. La capa orgánica obtenida se concentró para producir el aceite en bruto. El aceite en bruto se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto de fórmula (56)

(1R)-2,3-(4,5,6,7-sustituido)-dihidro-1H-inden-1-ilamina

En el recipiente de reacción se cargó el compuesto de la fórmula (55) (1,0 equiv.), MeOH (4-10 vol; óptimamente 4 vol), ácido (HOAc, H₃PO₄, H₃BO₃, 1-5 equiv; óptimamente 2,5 equiv HOAc), agua (0-50% en peso) y catalizador (diversas cargas de Pd/C o Pd(OH)/C o Pt/C, PtO₂, 0-50% en peso). La mezcla se presurizó con H₂ a 0,28-0,69 MPa; óptimamente 0,28 MPa (40-100 psi; óptimamente 40 psi) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró para proporcionar el compuesto del título.

Resolución del compuesto de la fórmula (56) mediante formación de sal N-Ac-D-leucina

En un recipiente de reacción se cargó N-Ac-D-leucina (0,8-1,5 equiv; óptimamente 1,1 equiv.), amina (1,0 equiv por ensayo) y disolvente (MeOH o EtOH, 8-20 vol; óptimamente 13 vol). Después de calentar la mezcla a reflujo, se añadió en porciones más disolvente para disolver todos los sólidos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión se filtró. La torta húmeda se lavó y se secó en un horno de vacío.

El sólido de color blanco se disolvió en una solución cáustica y la amina se extrajo con un disolvente orgánico aprótico (IPAc, MTBE, tolueno o CH₂Cl₂). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La amina en bruto se sometió a acoplamiento sin purificación adicional.

Preparación alternativa del compuesto de la fórmula (56)

Una mezcla del compuesto de fórmula (53) (en la que las posiciones 4, 5, 6 y 7 pueden estar sustituidas como se ha descrito para R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ de la fórmula (I)) (1,0 equiv por ensayo), (R)-metilbencilamina (1,0 a 5,0 equiv; óptimamente 2,0 equiv.) en un disolvente (tolueno, heptano o THF, 5-15 vol; óptimamente 8 vol de tolueno) con o sin ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido p-tolueno sulfónico, se calentó a 80-120 °C durante 6-29 horas. A la mezcla se le añadió catalizador (diversas cargas de Pd/C o Pd(OH)₂/C o Pd/C, PtO₂, 0 - 50% en peso) y disolvente (MeOH o BtOH). La mezcla se hidrogenó a 0-40 °C en una presión de H₂ (0,28-0,69 MPa (40-100 psi)). Después, a la mezcla de reacción se le carga un catalizador ácido (HOAc, H₃PO₄, H₃BO₃, 1-5 equiv; óptimamente 2,5 equiv de HOAc). La reacción de debencilación sucede a una presión de H₂ a 0,28-0,69 MPa (40-100 psi), ambiente a -40 °C. Cuando la reacción se completó, el catalizador se filtró y se lavó con disolvente. Se concentró una solución del producto y TsOH-H₂O (0,8-2,0 equiv; óptimamente 1,0 equiv en relación al producto por ensayo de solución) en un recipiente de reacción a presión reducida. El aceite espeso se calentó, después se añadió lentamente agua al producto precipitado. Un ciclo de calor/frío es opcional. Los cristales en bruto se recogieron por filtración y la torta húmeda se lavó con agua. La torta húmeda se devolvió al matraz junto con tolueno y metanol (0-3% en relación al volumen de tolueno; óptimamente 1%). Un ciclo de calor/frío es opcional. El producto deseado se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con tolueno. El material se secó en un horno de vacío.

Compuesto de la fórmula 58

N-[(1R)-2,3-dihidro-(4, 5,6,7-sustituido)1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

Se añadió diisopropiletilamina (2-3 equiv.) a una suspensión que contenía el compuesto de la fórmula (57) y el compuesto de la fórmula (56) (en el que las posiciones 4, 5, 6 y 7 pueden estar sustituidas como se ha descrito para R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ de la fórmula (I)) (0,9-1,3 equiv.) en DMF entre 0-40 °C. Después, se añadió una solución de hidróxido sódico en metanol (2-3 equiv.) a la mezcla a 0 - 40 °C. Después de 10 minutos más, la mezcla se diluyó con agua y el compuesto del título se recogió por filtración.

(4) Ejemplos.

El Ejemplo 51 se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los otros compuestos que siguientes son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

N-(5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-5-isoquinolinilurea

Ejemplo 1A

1-(4-terc-butilfenil)-3-cloro-1-propanona

Una solución de *tert*-butil benceno (31 ml, 200 mmol) y cloruro de 3-cloro-propionilo (19 ml, 200 mmol) en cloruro de metileno (75 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de cloruro de aluminio (29,33 g, 220 mmol) en cloruro de metileno (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y se inactivó gota a gota con agua. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Como alternativa, en un matraz equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, un termopar y un embudo de adición, se cargó tricloruro de aluminio (67,2 g, 0,505 mol) y diclorometano (600 ml). La suspensión se enfrió a ~1 °C y se añadió cloruro de 3-cloropropionilo cloruro (64,1 g, 0,505 mol.) durante 5 minutos. A la solución transparente resultante se le añadió *t*-butilbenceno (64,4 g, 0,48 mol.) mediante un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de agitar durante 20 minutos a 0-1 °C, se encontró que se había completado la reacción por HPLC y la mezcla se transfirió lentamente en ácido clorhídrico acuoso (preparado mezclando 960 ml de agua con 240 ml de ácido clorhídrico conc.) manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico al 5% (600 ml). La capa orgánica se separó, se diluyó con heptanos (150 ml) y se secó con sulfato de magnesio (10 g). La filtración y la concentración al vacío dieron el intermedio de clorocetona 112 g (rendimiento del 99%) que se diluyó con 60 ml de cloruro de metileno y se usó en la etapa de ciclación.

Ejemplo 1B

5-*tert*-butil-1-indanona

Se disolvió 1-(4-*tert*-butilfenil)-3-cloro-1-propanona (22,25 g, 99 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (100 ml) y se calentó en un baño de agua a 95 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron con sulfato de magnesio y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Como alternativa, se añadió intermedio de clorocetona durante 2 horas a ácido sulfúrico concentrado (600 ml), calentado a 90 °C. Después de 1 hora más a 90 °C, la reacción se completó por HPLC y la mezcla se enfrió a 15 °C. La mezcla se transfirió lentamente en una mezcla de agua (1,2 l), MTBE (0,3 l) y heptanos (0,3 l) preenfriada a 0 °C, mientras se mantenía la temperatura interna <10 °C. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de carbonato potásico (10%, 200 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se siguió con heptanos (100 ml). El aceite de color amarillo resultante se cristalizó después de enfriar a temperatura ambiente para dar 71 g de indanona (rendimiento del 89%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,68 ppm (d a, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,42 (d a, 1 H), 4,14- 4,06 (m, 2H), 3,12 (m, 2 H), 2,68 (m, 2H), 1,36 (s,9H).

Ejemplo 1C

O-metiloxima de 5-*tert*-butil-1-indanona

Se disolvieron 5 *tert*-butil-1-indanona (13,41 g, 71,23 mmol) y clorhidrato de metoxiamina (6,68 g, 80 mmol) en piridina (75 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y éter dietílico (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 N, se secaron con sulfato de magnesio y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 1D

5-*tert*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

Se combinaron O-metiloxima de 5-*tert*-butil-1-indanona (4,37 g, 20,2 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (2,2 g) en metanol (50 ml) y amoníaco (10 ml) y se colocaron en un aparato Parr, que se cargó con hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se trató con éter dietílico (100 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico (1 N, 3 x 50 ml). Los extractos acuosos combinados se neutralizaron con hidróxido sódico, (6 g) en agua (25 ml) y se extrajeron con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 1 E

5-isocianatoisoquinolina

Se trató lentamente fosgeno (20 ml, 20% en tolueno de Fluka) en CH₂Cl₂ (300 ml) a 0 °C con DMAP (10 g) en

CH₂Cl₂ (100 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se trató gota a gota con 5-aminoisoquinolina (5 g) en CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo sólido se extrajo con éter dietílico (400 ml). El éter dietílico se filtró para proporcionar el compuesto del título en éter dietílico en forma de una solución de color amarillo pálido. La solución de éter dietílico se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

Ejemplo 1F

N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-5-isoquinolinilurea

Se trató 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (150 mg, 1,13 mmol) en éter dietílico (10 ml) con 5-isocianatoisoquinolina en éter dietílico. La mezcla se agitó durante 2 horas, se filtró y la torta de filtro se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. RMN (DMSO-d₆) 1,29 (s, 9H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H, enterrados debajo de DMSO), 2,76-3,05 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,73 (s, 1H); MS (ESI+) 360 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₃H₂₅N₃O·HCl·0,5H₂O: C68,22, H6,72, N10,38; Encontrado: C68,31, H6,81, N10,16.

Ejemplo 2

N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-(3-metil-5-isoquinolinil)urea

Ejemplo 2A

5-isocianato-3-metilisoquinolina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, usando 3-metil-5-isoquinolinamina en lugar de 5-aminoisoquinolina.

Ejemplo 2B

N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-(3-metil-5-isoquinolinil)urea

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F usando 5-isocianato-3-metilisoquinolina en lugar de 5-isocianatoisoquinolina. RMN (DMSO-d₆) 1,29 (s, 9H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H, enterrado debajo de DMSO), 2,75 (s, 3H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,80 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); MS (ESI+) 374 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₄H₂₇N₃O·HCl·0,8 H₂O: C67,93, H7,03, N9,90; Encontrado: C67,85, H7,06, N9,66.

Ejemplo 3

(+) N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-(3-metil-5-isoquinolinil)urea

Se resolvió N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-(3-metil-5-isoquinolinil)urea racémica por HPLC usando una columna Chiralcel OD, 20 micrómetros, 5 cm ID x 25 cm con una fase móvil de hexanos (con DEA al 0,1%)/etanol en una proporción de 90/10 a 92/8. El caudal fue 50 ml/min y la carga de la muestra fue 100-200 mg por marcha. [α]_D +14,4° (c 1,0; MeOH); RMN (DMSO-d₆) 1,29 (s, 9H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H, enterrado debajo de DMSO), 2,75 (s, 3H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,80 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); MS (ESI+) 374 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₄H₂₇N₃O·HCl·0,9 H₂O: C67,64, H7,05, N9,86; Encontrado: C67,77, H7,12, N9,77.

Ejemplo 4

(-) N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-(3-metil-5-isoquinolinil)urea

El compuesto del título se obtuvo usando HPLC quiral como se ha descrito en el Ejemplo 3, [α]_D -15,3° (c 0,89; MeOH); RMN (DMSO-d₆) 1,29 (s, 9H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H, enterrado debajo de DMSO), 2,75 (s, 3H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,80 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); MS (ESI+) 374 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₄H₂₇N₃O·HCl·H₂O: C67,36, H7,07, N9,82; Encontrado: C67,29, H7,20, N9,91.

Ejemplo 5

(-) N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-5-isoquinolinilurea

Se resolvió N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-5-isoquinolinilurea por HPLC quiral usando una columna Chiralcel OD, 20 micrómetros, 5 cm ID x 25 cm con una fase móvil de hexanos (con DEA al 0,1%)/etanol a una

proporción de 90/10 a 92/8, el caudal fue 50 ml/minutos. $[\alpha]_D -29,4^\circ$ (c 0,89; MeOH); RMN (DMSO- d_6) 1,06 (t, 0,3H (EtOH)), 1,29 (s, 9H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H, enterrado debajo de DMSO), 2,76-3,05 (m, 2H), 3,44 (c, 0,2H (EtOH)), 5,19 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,73 (s, 1H); MS (ESI+) 360 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O \cdot HCl \cdot 0,4 H_2O \cdot 0,1 EtOH$: C68,34, H6,77, N10,31; Encontrado: C68,44, H6,77, N10,30.

Ejemplo 6

(+)-N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-5-isoquinolinilurea

Se resolvió N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-5-isoquinolinilurea racémica por HPLC usando una columna Chiralcel OD, 20 micrómetros, 5 cm ID x 25 cm con una fase móvil de hexanos (con DEA al 0,1%)/etanol en una proporción de 90/10 a 92/8, el caudal fue 50 ml/minutos. $[\alpha]_D +33,3^\circ$ (c 0,84; MeOH); RMN (DMSO- d_6) 1,06 (t, 0,6H (EtOH)), 1,29 (s, 9H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H, enterrado debajo de DMSO), 2,76-3,05 (m, 2H), 3,44 (c, 0,4H (EtOH)), 5,19 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,73 (s, 1H); MS (ESI+) 360 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O \cdot HCl \cdot 0,2 H_2O \cdot 0,2 EtOH$: C68,76, H6,81, N10,28; Encontrado: C68,69, H6,83, N10,27.

Ejemplo 7

N-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-5-isoquinolinilurea

Ejemplo 7A

O-metiloxima de 5-bromo-1-indanona

Se combinaron 5-bromo-1-indanona y clorhidrato de O-metilhidroxilamina en piridina y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en éter dietílico. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con éter dietílico. El filtrado se lavó con agua, HCl 1 N, agua y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,80 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/e 240 (M+H)⁺.

Ejemplo 7B

5-bromo-1-indanamina

El compuesto del título se preparó usando O-metiloxima de 5-bromo-1-indanona y el procedimiento descrito en Synthesis, 995-996(1988).

Ejemplo 7C

N-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-5-isoquinolinilurea

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, usando 5-bromo-1-indanamina en lugar de 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il-amina. ¹H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) 9,80 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,72 (m, 3H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,02-2,80 (m, 3H), 1,83 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) m/e 382 (M+H)⁺; Anal. Calc. para $C_{19}H_{16}N_3OBr \cdot 1,0 HCl \cdot 1,5 H_2O$: C 51,20; H 4,52; N 9,43. Encontrado: C 51,21; H 4,18; N 8,90.

Ejemplo 8

4-([(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)aminolcarbonil]amino)-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 8A

4-nitro-1H-indazol

Se trató 2-metil-3-nitroanilina (20 g) en ácido acético (-200 ml) con NaNO₂ (20 g) en agua (50 ml) a 4 °C (agitación mecánica). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trató con agua (700 ml) y la mezcla se filtró. El sólido se secó a 45 °C en un horno de vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN. (DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 8,2-8,05 (dd, 2H), 7,6 (t, 1H).

Como alternativa, en un matraz de fondo redondo de 5 l de 4 bocas con camisa, equipado con un agitador mecánico y un termopar se cargó la nitroanilina (100 g, 1,0 equiv.) y ácido acético (2000 ml). La solución se enfrió a 14 °C. Una solución enfriada a ~1 °C (baño de hielo-agua) de nitrato sódico (100 g, 2,2 equiv.) en agua (250 ml) se añadió

rápidamente en una porción. La temperatura interna aumentó de 14 °C a 27,6 °C durante 5 min, se mantuvo a esta temperatura durante 5 min antes de enfriarla gradualmente a 15 °C. La mezcla se agitó durante 24 h, después de lo cual se concentró al vacío a un volumen aproximado de 500 ml. El residuo se suspendió de nuevo en agua (1800 ml) a temperatura ambiente durante 21 horas. El sólido de color naranja se filtró, se lavó con agua (3 x 250 ml) y se secó en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar 97,0 g de 4-nitroindazol en forma de un sólido de color naranja brillante.

Ejemplo 8B

10 4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

Se trató NaH (0,3 g, 12,5 mmol) en DMF (5 ml) con 4-nitro-1H-indazol (1,33 g, 10 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se trató con cloroformiato de metilo (0,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con agua y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,1 9 (s, 3H), 7,9 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

Como alternativa, en un matraz con camisa de 3 bocas y dos litros equipado con un agitador mecánico con, un termopar y un embudo de adición, se cargaron 95,2 g de 4-nitroindazol y DMF (650 ml). La solución oscura se enfrió a 10 °C y se añadió DBU (96,0 g, 1,1 equiv.) mediante un embudo de adición de manera que la temperatura interna no fue más allá de 15 °C. Después de enfriar la mezcla de nuevo a 10 °C, se añadió cloroformiato de metilo (108,5 g, 2,0 equiv.) mediante un embudo de adición de manera que la temperatura interna no fue más allá de 25 °C. Después de 1 hora en agitación a 10 °C, se añadió fosfato potásico diácido acuoso al 10% en agua (500 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas. El sólido de color pardo resultante se filtró y el recipiente de reacción enjuagó con fosfato potásico diácido acuoso al 10% en agua (2 x 150 ml). Los enjuagues se añadieron al sólido en el filtro. El sólido resultante se lavó con fosfato potásico diácido al 10% en agua (2 x 200 ml), agua (2 x 200 ml), se secaron en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar 122,2 g de un sólido de color pardo oscuro. El sólido se suspendió de nuevo en IPAc (2000 ml) durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con IPAc recién preparado (2 x 250 ml) y se secó en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar 110,2 g de éster metílico del ácido 4-nitroindazol-1-carboxílico en forma de un sólido de color pardo claro.

Ejemplo 8C

35 4-amino-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

Se combinaron 4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de metilo (1,66 g, 7,5 mmol) y Pd al 10%/C en etanol (20 ml) y se expusieron a una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,1 (s, 2H), 6,41 (dd, 1 H), 7,21 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).

Como alternativa, en el recipiente de reacción se cargó el carbamato de nitroindazol, MeOH (2000 ml) y Pd al 5%/C (10,6 g). La mezcla se presurizó con H₂ a 0,28 MPa (40 psi) y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se completó en 1,5 horas. La mezcla se filtró para obtener el producto en MeOH. Se añadió HCl conc. al 37% (100 ml) a la mezcla de reacción. La solución de producto se concentró para formar un sólido de color pardo claro. El sólido se suspendió de nuevo en IPA (200 ml) durante 15 minutos. El sólido se filtró y se lavó con IPA recién preparado (3 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío para proporcionar 94,9 g de éster metílico del ácido 4-aminoindazol-1-carboxílico, sal HCl en forma de un sólido de color pardo claro.

Ejemplo 8D

50 4-({[(5-*terc*-Butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)aminolcarbonil]amino}-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

Se trató 4-amino-1H-indazol-1-carboxilato de metilo (4,59 g, 24 mmol) en tolueno (800 ml) con fosgeno (20% en tolueno, 25,4 ml, 48 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se filtró en éter dietílico (800 ml) y trietil amina (20 ml) y después se trató con 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (20 mmol, base libre preparada a partir de 4,52 g de la sal HCl). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con una mezcla 1:1 de éter dietílico y hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 5,17 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H); MS (ESI⁺): 407 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₃H₂₆N₄O₃·0,35 Et₂O·0,15 tolueno: C68,50, H6,93; N12,56; Encontrado: C68,42, H6,66, N12,42.

Ejemplo 9

65 N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

Se trató 4-([[(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]carbonil]amino)-1H-indazol-1-carboxilato de metilo (5,67 g, 14 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) con una solución 5 M de hidróxido sódico en metanol (8 ml, 40 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El sólido se secó al aire y después se trató con HCl etanólico para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,06 (t, 1,8H, EtOH), 1,27 (s, 9H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,44 (c, 1,2H, EtOH), 5,12 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20, (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H); MS (ESI⁺): 349 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₁H₂₄N₄O·HCl·0,6 EtOH·0,6 H₂O: C 62,98, H 7,09, N 13,23; Encontrado: C63,09, H6,97, N13,18.

10 Ejemplo 10

4-([[(1S)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amin)carbonil]amino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

15 Ejemplo 10A

(1S)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

Se combinaron 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (25,51 g, potencia del 93%), N-acetil-(L)-leucina (23,34 g) y metanol (315 ml) y se calentaron a 65 °C durante 1 hora. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con tolueno. Después, el sólido se suspendió de nuevo en metanol (125 ml) y se llevó a reflujo. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron. El sólido se secó a 40 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (98,7% ee).

25 Ejemplo 10B

4-([[(1S)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]carbonil]amino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8D, con la excepción de que se usó (1S)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (base libre preparada a partir de la sal N-acetil-(L)-leucina), en lugar de 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,91 -3,02 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 5,17 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); MS (ESI⁺): 407 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 11

4-([[(1R)-5-*terc*-Butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]carbonil]amino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 11A

(1R)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

Se combinaron 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (11,70 g, 44,4% ee), N-acetil-(D)-leucina (11,78 g) y metanol (120 ml) y se combinaron y se calentaron a 65 °C durante 1 hora. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con tolueno. Después, el sólido se suspendió de nuevo en metanol (125 ml) y se llevó a reflujo. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron. El sólido se secó a 40 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (98,7% ee).

Preparación alternativa de (1R)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

(1R)-(5-*terc*-butil-indan-1-ilideno)-(1-fenil-etil)-amina

En un matraz de fondo redondo de 5 l se añadieron 5-*terc*-butil-indan-1-ona (370 g, ~95%), tolueno (3,2 l, 9 vol), (R)-metilbencilamina (266 ml, 1,05 equiv.) y TFA (0,5 ml). La solución se calentó a reflujo mediante un aparato Dean-Stark. El manto de calentamiento se retiró después de ~9,5 h a reflujo (~5% de cetona sin reaccionar por análisis HPLC). La solución de imina de color pardo se enfrió adicionalmente en un baño de hielo en preparación para la etapa de reducción.

(1R)-(5-*terc*-butil-indan-1-il)-(1-fenil-etil)-amina

Una suspensión de NaBH₄ (148,7 g, 2,0 equiv.) en EtOH (3,0 l) dentro de un matraz de fondo redondo de 12 l se enfrió a <0 °C. La solución de imina se añadió mediante un embudo de adición durante ~100 minutos. La velocidad de adición se controló para que la temperatura interna no excediera 0 °C durante la adición. Se aplicó etanol (200 ml) como un enjuague y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó en agitación a 0 ± 5 °C. La reacción se interrumpió después de 2,75 horas mediante la adición de agua (470 ml). La masa de la mezcla se concentró a presión reducida a ~2,2 l. Algunos sólidos de color blanco restantes en el recipiente de reacción se disolvieron lentamente en agua (200 ml adicionales).

El residuo de destilación se recogió en agua (1 l) y EtOAc (2 l) y se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (0,5 l). Se observaron burbujas de la capa acuosa durante las extracciones. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl al 10% (1 l) y se concentraron. El residuo se disolvió en tolueno (1 l) y EtOAc (1 l). El producto se extrajo en H₃PO₄ 1 M (2x2 l). Las capas acuosas se combinaron y se lavaron con MTBE (1 l).

Para aislar la amina secundaria, la fracción acuosa se combinó con MTBE (2 l) y el pH se ajustó a 10 mediante la adición de K₂CO₃ al 10% (3,5 l) y NaOH al 50% (225 ml). La capa orgánica (verde) obtenida se concentró para producir 405 g de aceite. El aceite en bruto se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,43 - 7,38 ppm (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,25 - 7,19 (m, 3H), 4,14-4,06 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 150,0 ppm, 146,0, 143,1, 143,0, 128,1, 126,5, 123,3, 123,0, 121,4, 60,8, 56,7, 35,5, 34,8, 3,8, 30,7, 25,0.

Como alternativa, la sal tosilato de la amina secundaria puede aislarse a partir de la reducción de. Se concentraron 4,3 Kg de amina secundaria para producir un aceite. Se disolvió de nuevo en EtOAc (7,2 Kg) y se añadió a una solución de TsOH-H₂O (1,25 equiv.) en EtOAc (26,2 Kg). Se precipitaron muchos sólidos. La mezcla se calentó a ~65 °C y después se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. La sal se recogió por filtración. La torta húmeda se lavó con EtOAc (2 x 6,5 Kg), después se secó durante una noche en un horno de vacío a 40 °C. Rendimiento = 6,0 Kg, sólido de color blanco, rendimiento 88% p/p.

5-*terc*-butil-indan-ilamina

En el recipiente de reacción se cargaron la amina secundaria (380 g, 75242-165), MeOH (1900 ml), HOAc (10,5 g), agua (190 ml) y Pd(OH)₂ al 20%/C (190 g). La mezcla se presurizó con H₂ a 0,28 MPa (40 psi) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró después de 6,5 horas para obtener el producto en MeOH. La solución de producto se concentró para formar la sal acetato (aceite transparente que se solidificó gradualmente).

El rendimiento del ensayo en bruto fue de 212,0 g de amina, rendimiento del 86,5%. El indano correspondiente se observó por GC en forma de un componente menor de la mezcla de producto, >30 a 1 aminoindano a indano. Las amidas de Mosher se prepararon a partir de la sal acetato para determinar que la mezcla de amina tenía 80,2% ee (9,1 a 1 a favor de la amina R).

El producto en bruto se extrajo en la capa acuosa repartiendo entre solución acuosa de HCl (~1200 ml) y disolventes orgánicos (675 ml, IPAc/MTBE 2:1). El pH de la capa acuosa se ajustó a >11 con NaOH 6 N y el producto amina se recuperó con extracciones múltiples de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con una solución saturada de NaCl (400 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente, se determinó mediante ensayo que el aceite era 230,5 g de amina por HPLC. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,42-7,32 ppm (m; 3H), 4,87 (s a, 3H), 4,72 (dd, J = 4,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 4,2 Hz, 9,9 Hz, 1H), 3,05 (dddd, J = 8,6 Hz, 9,6 Hz, 15,3 Hz, 72,5 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,75-1,45 (m, 3H), 1,31 (s, 9H), 0,93 (dd, J = 3,6 Hz, 6,2 Hz, 6H). ¹³C RMN (CD₃OD, 100 MHz): 179,2 ppm, 171,8, 153,7, 144,8, 136,7, 125,0, 124,6, 122,7, 56,6, 54,7, 43,2, 35,7, 32,1, 31,9, 31,2, 26,4, 23,9, 22,9, 22,3.

Como alternativa, la sal tosilato de la amina puede aislarse como se indica a continuación: La solución del producto de la desbencilación (3833 g, 5-*t*-butil-aminoindano) se destiló a presión reducida a ~390 ml. Se añadió tolueno (460 ml) y después la mezcla se destiló de nuevo a presión reducida ~390 ml. La destilación pretendida con tolueno se repitió tres veces más (cada una de 460 ml) para reducir de manera efectiva los niveles de metanol y ácido acético. El producto se precipitó durante estas destilaciones pretendidas. El producto se obtuvo por filtración. La torta húmeda se lavó con tolueno y se secó en un horno de vacío. Rendimiento = 96,4% (p/p), 99,2% puro, 99,6% ee.

Resolución de 5-*terc*-butil-indan-ilamina mediante formación de sal de N-Ac-D-leucina

En un matraz de fondo redondo con camisa de 5 l se cargó N-Ac-D-leucina (232,0 g, 1,1 equiv.), amina (230,5 g por ensayo) y MeOH (3 l). Después de calentar la mezcla a reflujo, se añadió en porciones más MeOH para disolver todos los sólidos. Se necesitaron un total de 4025 ml de MeOH (17,5 vol) para obtener una solución transparente.

La solución se enfrió a temperatura ambiente durante 13 horas mediante el control de temperatura de la camisa. Después de agitar a temperatura ambiente durante al menos 4 h, la suspensión se filtró. La torta húmeda se lavó con tolueno (460 ml), después se secó en un horno de vacío a 40 °C durante ~20 horas.

El sólido de color blanco fue 243,9 g, 55,3% de rendimiento, 100% potente (127,4 g de amina). Por amidas de Mosher, el material fue 98,8% ee (170 a 1 a favor de la amina R). Los filtrados se combinaron, se concentraron y se separaron. Este material fue 76,5% potente (contenía 92,0 g de amina), 61,5% ee (4,2 a 1 a favor de la amina R).

El sólido de color blanco se disolvió en NaOH 0,5 M (1,5 l) y la amina se extrajo con CH₂Cl₂ (2 l, 2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron.

La amina en bruto pesó 132,56 g, 93,7% pura. Este aceite de color amarillo se sometió a acoplamiento sin purificación adicional.

Pudo recuperarse *N*-Acetil-*D*-leucina de la capa acuosa anterior (base libre con NaOH 0,5 M). A la solución se le añadió HCl conc. hasta que el pH alcanzó ~1. Los sólidos de color blanco se filtraron y se secaron durante una noche en un horno de vacío a 40 °C. Se necesitaron aproximadamente 75 ml de HCl conc. para completar el ajuste de pH. El sólido de color blanco recuperado fue 107,97 g (recuperado el 93,0% p/p), 95,7% PA (0,7%PA de amina). La solución acuosa restante todavía contenía *N*-Ac-*D*-leucina.

Segunda preparación alternativa de (1*R*)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l se cargaron 5-*terc*-butil-indan-1-ona (120,84 g), tolueno (906 ml, 7,5 vol) y (*R*)-metilbencilamina (165,5 ml, 2,0 equiv.). La solución se calentó a 110 ± 10 °C en un leve barrido de nitrógeno para conseguir una destilación atmosférica lenta durante ~22 horas. El volumen total se redujo adicionalmente por destilación al vacío a ~420 ml.

En un reactor de 1 l se cargaron Pd al 5%/C (14,0 g), solución de imina (148 g de solución preparada anteriormente) y metanol (350 ml). La mezcla se ajustó a ~0 °C, después se hidrogenó a una presión de H₂ de 0,28 MPa (40 psi) durante una noche. Después, a la mezcla de reacción se le cargó ácido acético glacial (34,4 ml, 2,5 equiv.). La reacción de desbencilación sucedió a una presión de 0,28 MPa (40 psi) de H₂ a ~40 °C. Cuando la reacción se completó, el catalizador se filtró y se lavó con metanol.

Una solución del producto y TsOH-H₂O (43,31 g, 1,0 equiv en relación al producto por ensayo de solución) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 1 l se concentró a presión reducida a ~245 ml. El aceite espeso se calentó a >60 °C, después se añadió lentamente (410 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a NLT 60 °C. Después de mezclar a ~65 °C durante ~30 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales en bruto se recogieron por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (2 x 205 ml). La torta húmeda se devolvió al matraz junto con tolueno (300 ml) y metanol (3,0 ml). La mezcla se calentó a ~65 °C durante ~30 min y después se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. El producto deseado se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con tolueno (2 x 100 ml). El material se secó en un horno de vacío a 65 °C. Rendimiento = 77,9% (p/p), 100% ee.

Ejemplo 11B

4-[[[(1*R*)-5-*terc*-Butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]carbonil]amino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8D, con la excepción de que se usó (1*R*)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina (base libre preparada a partir de la sal de *N*-acetil-(*D*)-leucina) en lugar de 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 5,17 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); MS (ESI+) 407 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₃H₂₆N₄O₃: C67,96, H6,45, N13,78; Encontrado: C67,85, H6,51, N13,56.

Ejemplo 12

N-[[(1*S*)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-*N'*-1*H*-indazol-4-il]urea

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 9, con la excepción de que se usó 4-[[[(1*S*)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]carbonil]amino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-[[[(5-*terc*-butil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il]amino]carbonil]amino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de metilo (Ej. 10B). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,27 (s, 9H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,84 (d a, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H); MS (ESI+): 349 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₁H₂₄N₄O·HCl·0,17hexano: C66,19, H6,91, N14,02; Encontrado: C66,11, H6,94, N13,96

Ejemplo 13

N-[[(1*R*)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-*N'*-1*H*-indazol-4-il]urea

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 9, con la excepción de que se usó 4-[[[(1*R*)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]carbonil]amino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-[[[(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]carbonil]amino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de metilo (Ej.11B). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,27 (s, 9H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,84 (a, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,83 (s, 1H); MS (ESI+): 349 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₁H₂₄N₄O·HCl: C65,53, H6,55, N14,56; Encontrado: C65,29, H6,63, N14,23.

Método alternativo de preparación de N-[(1R)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea.Etapas A5 Éster metílico del ácido 4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)oxycarbonilamino-indazol-1-carboxílico

En un matraz de 3 bocas y 2 l equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se cargaron el carbamato de aminoindazol (94,5 g, 1,0 equiv.), carbonato de *N,N*-disuccinimidilo (113,8 g, 1,07 equiv.) y acetonitrilo seco (950 ml, KF = 0,06%). Se añadió piridina (32,8 g, 1,0 equiv.) a la mezcla, se calentó a 40 °C y se agitó durante 15 h, tiempo durante el cual se precipitó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo seco recién preparado (3 x 100 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar 130,1 g (92,9% potencia ajustada) del carbamato de succinimidilo ajustado en forma de un sólido de color pardo claro.

Etapas B15 Éster metílico del ácido (1R)-4-[3-(5-*terc*-butil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

Se añadió en 2 porciones carbamato de indazolsuccinimidilo (33 g, 0,1 mol) (durante 5 min) a una solución de indanilamina (20,4 g, 0,105 mol, 1,05 equiv.) y diisopropiletilamina (13,4 g, 0,104 mol) en DMF (165 ml), que se enfrió a 20 °C en un baño de agua, en una atmósfera de nitrógeno. Se observó una exotermia a 24 °C. Después de ~1 hora, se formó una solución transparente de color pardo oscuro y la reacción se encontró completa por HPLC.

Etapas C25 Éster metílico del ácido 4-[3-(5-*terc*-butil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

Se añadió una solución de hidróxido sódico en metanol [preparada disolviendo hidróxido sódico (4,8 g 1,2 equiv.) en metanol (100 ml)] se añadió a la solución de la penúltima urea, que se había enfriado previamente a 20 °C en un baño de agua. Después de agitar durante 0,5 horas, la reacción se encontró completa por HPLC y la mezcla se vertió en agua (825 ml). Se observó una exotermia a 30 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con metanol/agua (1:1) (200 ml). Los lavados fueron lentos puesto que la torta húmeda tendió a absorber el disolvente. La torta húmeda se secó al vacío durante una noche a 65 °C para dar 34,1 g del material, que se sometió a ensayo para 30, 7 g del producto por método de HPLC. El producto en bruto se disolvió en 600 ml de metanol a reflujo. La solución se filtró en caliente y se destiló a ~180 ml de volumen. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló durante 2 horas, se filtró, se lavó con metanol (50 ml) y se secó al vacío a 65 °C durante 15 horas para proporcionar 27,8 del compuesto del título (rendimiento del 80%).

Ejemplo 13A40 N-[(1R)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

La forma amorfa del Ejemplo 13 se preparó evaporando una solución del Ejemplo 13 en THF (1 g/30 ml) a temperatura ambiente al vacío. Los resultados de calorimetría de exploración diferencial y difracción de rayos X se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Ejemplo 13B50 N-[(1R)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea, clorhidrato

Se añadió ácido clorhídrico (37% ac., 17 mg) a una solución del compuesto del Ejemplo 13 (60 mg, 0,17 mmol) en 4 ml de THF. Después de mezclar durante 15 h más, el precipitado se retiró por filtración y se secó para proporcionar 27 mg (40%) de la sal. Los resultados de calorimetría de exploración diferencial y difracción de rayos X se muestran en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

Ejemplo 13CN-[(1R)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea, tosilato

Se añadió ácido tosílico monohidrato (33 mg, 0,17 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 13 (60 mg, 0,17 mmol) en THF 4 ml. Después de mezclar durante 15 h más, el precipitado se retiró por filtración y se secó para proporcionar 65 mg (73%) de la sal. Los resultados de calorimetría de exploración diferencial y difracción de rayos X se muestran en las Figuras 5 y 6, respectivamente.

65 Ejemplo 13D

N-[(1R)-5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea, benzenosulfonato

Se añadió ácido benzenosulfónico (26 mg) a una solución del compuesto del Ejemplo 13 (60 mg, 0,17 mmol) en 4 ml de THF. Después de mezclar durante 15 h más, el precipitado se retiró por filtración y se secó para proporcionar 45 mg (52%) de la sal. Los resultados de calorimetría de exploración diferencial y difracción de rayos X se muestran en las Figuras 7 y 8, respectivamente.

Ejemplo 144-[(5-(Trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]carbonilamino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8D, con la excepción de que se usó 5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina. ¹H RMN(DMSO-d₆) δ 1,85-1,98 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 5,29 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); MS (ESI+): 419 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₀H₁₇N₄O₃F₃: C57,42, H4,10, N13,39; Encontrado: C57,44, H4,21, N13,03.

Ejemplo 15N-1H-indazol-4-il-N45-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 9, con la excepción de que se usó 4-[(5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]carbonilamino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-[(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]carbonilamino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,06 (t, 2,4H, EtOH), 1,82-1,94 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,44 (c, 1,6H, EtOH), 5,28 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,91 (s, 1H); MS (ESI+) 361 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₁₈H₁₅N₄OF₃·HCl·0,8EtOH·0,1H₂O: C54,06, H4,86, N12,87; Encontrado: C54,02, H4,58, N12,62.

Ejemplo 164-[(5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)aminolcarbonil]amino]-1H-indazol-1-carboxilato de metiloEjemplo 16A5-piperidin-1-ilindan-1-ona

Se disolvieron 5-fluoroindan-1-ona (5 g, 33,3 mmol) y piperidina (8,52 g, 100 mmol, 10 ml) en piridina (20 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en éter dietílico. La solución de éter se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N y con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,67 (m, 6H), 2,63 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H); MS (DCI) 216 (M+H)⁺.

Ejemplo 16BO-metiloxima de 5-piperidin-1-ilindan-1-ona

Se trató 5-piperidin-1-ilindan-1-ona (4,31 g, 20 mmol) en piridina (20 ml) con clorhidrato de metoxiamina (1,84 g, 22 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,56-1,73 (m, 6H), 2,78-2,89 (m, 1H), 2,91 -3,02 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,78 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,54 (d, 1H); MS (DCI): 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 16C5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

Se colocaron O-metiloxima de 5-piperidin-1-ilindan-1-ona (2,95 g, 12 mmol), paladio al 10% sobre carbono (1,45 g) y amoniaco al 20% en metanol (80 ml) en un aparato Parr, que se cargó con hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi).

La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,53-1,60 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 4H), 2,42-2,53 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,12 (t, 4H), 4,31 (t, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,20 (d, 1H); MS (DCI) 217(M+H)⁺.

Ejemplo 16D4-(((5-Piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8D, con la excepción de que se usó 5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,48-1,66 (m, 6H), 1,75-1,89 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H); MS (ESI+) 434 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₄H₂₇N₅O₃·0,3CH₂Cl₂: C63,59, H6,06, N15,26; Encontrado: C63,68, H6,02, N15,14.

Ejemplo 17N-1H-indazol-4-il-N'-(5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 9, con la excepción de que se usó 4-(((5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-(((5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de metilo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,09 (t, 1,2H, Et₂O), 1,40-2,20 (m a, 7H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,96-3,07 (m, 1H), 3,38 (c, 0,8H, Et₂O), 3,52 (m, 4H), 5,24 (m, 1H), 5,76 (s, 0,2H, CH₂Cl₂), 7,05 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,65-7,77 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); MS (ESI+) 376 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₂H₂₅N₅O·2HCl·0,1CH₂Cl₂·0,2 Et₂O: C58,31, H6,24, N14,85; Encontrado: C58,22, H6,54, N15,00.

Ejemplo 184-(((5-Hexahidro-1H-azepin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de metilo.Ejemplo 18A5-hexahidro-1H-azepin-1-ilindan-1-ona

Se disolvieron 5-fluoroindan-1-ona (5 g, 33,3 mmol) y azepano (9,92 g, 100 mmol) en piridina (20 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 horas, se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas y después se calentaron a reflujo durante 6 horas más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice con de acetato de etilo:hexanos 1:1 y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,56 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,55 (t, 4H), 6,59 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H); MS (DCI) 230(M+H)⁺.

Ejemplo 18BO-metiloxima de 5-hexahidro-1H-azepin-1-ilindan-1-ona

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 16B, con la excepción de que se usó 5-hexahidro-1H-azepin-1-ilindan-1-ona en lugar de 5-piperidin-1-ilindan-1-ona. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,55 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,55 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,51 (d, 1H) MS (DCI): 259 (M+H)⁺.

Ejemplo 18C5-hexahidro-1H-azepin-1-il-23-dihidro-1H-inden-1-ilamina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 16C, con la excepción de que se usó O-metiloxima de 5-hexahidro-1H-azepin-1-ilindan-1-ona en lugar de O-metiloxima 5-piperidin-1-ilindan-1-ona. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,55 (m, 4H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,77 (m, 4H), 2,41 -2,52 (m, 1H), 2,69-2,69 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,43 (t, 4H), 4,31 (t, 1H), 6,57 (m,2H), 7,16 (d, 1H); MS (DCI) 231 (M+H)⁺.

Ejemplo 18D4-(((5-Hexahidro-1H-azepin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)aminolcarbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 16D, con la excepción de que se usó 5-hexahidro-1H-azepin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,17 (t, 0,21 H, EtOAc), 1,45 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,99 (s, 0,21 H, EtOAc), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 1H), 3,45 (t, 4H), 4,03 (c, 0,14H, EtOAc), 4,04 (s, 3H), 5,06 (m, 1H), 6,56 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H); MS (ESI+) 448 (M+H)⁺; Elemental: Calculado para C₂₅H₂₉N₅O₃·0,07EtOAc: C 66,92, H 6,57, N 15,44; Encontrado: C 66,62, H 6,85, N 15,70.

Ejemplo 19

N-(5-hexahidro-1H-azepin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 9, con la excepción de que se usó 4-({(5-hexahidro-1H-azepin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino}carbonil)amino-1H-indazol-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-({(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino}carbonil)amino-1H-indazol-1-carboxilato de metilo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,45 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,75-1,81 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,45 (t, 4H), 5,07 (m, 1H), 6,58 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,97 (s, 1H); MS (ESI+) 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

N-1H-indazol-4-il-N'-[(1 R)-5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se obtuvo a partir de la separación quiral preparativa (Chiral Pak AD, Hex(dietilamina al 0,2%):EtOH:MeOH = 8:1:1) δ N-1H-indazol-4-il-N'-(5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 13,00 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 7H); MS (DCI/NH₃) m/e 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

N-1H-indazol-4-il-N'-[(1 S)-5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se obtuvo a partir de la separación quiral preparativa (Chiral Pak AD, Hex(dietilamina al 0,2%): EtOH:MeOH = 8:1:1) de N-1H-indazol-4-il-N'-(5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 13,00 (s ancho, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 7H); MS (DCI/NH₃) m/e 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

4-({(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino}carbonil)amino-1H-indazol-1-carboxilato de isopropilo

Ejemplo 22A

4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de isopropilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8B, con la excepción de que se usó cloroformiato de isopropilo en lugar de cloroformiato de metilo.

Ejemplo 22B

4-amino-1H-indazol-1-carboxilato de isopropilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8C, con la excepción de que se usó 4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de isopropilo en lugar de 4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de metilo.

Ejemplo 22C

4-({(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino}carbonil)amino-1H-indazol-1-carboxilato de isopropilo

El compuesto del título se preparó usando la etapa 4 del procedimiento descrito en el Ej. 8, con la excepción de que se usó cloroformiato de isopropilo en lugar de cloroformiato de metilo en el Ej. 8B. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 8,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,20 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,40 (d, 6H), 1,30 (s, 9H); MS (DCI/NH₃) m/e 435 (M+H)⁺; Anal. Calc. para C₂₅H₃₀N₄O₃: C 69,10; H 6,96; N 12,89. Encontrado: C 68,89; H 6,90; N 12,83.

Ejemplo 234-({[(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-1-carboxilato de isobutilo5 Ejemplo 23A4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de isobutilo

10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8B, con la excepción de que se usó cloroformiato de isobutilo en lugar de cloroformiato de metilo.

Ejemplo 23B4-amino-1H-indazol-1-carboxilato de isobutilo

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8C, con la excepción de que se usó 4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de isobutilo en lugar de 4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de metilo.

Ejemplo 23C

20 4-({[(5-*terc*-Butil-2,3-dihidro-1-H-inden-1-il)aminolcarbonil}amino)-1H-indazol-1-carboxilato de isobutilo

El compuesto del título se preparó usando la etapa 4 del procedimiento descrito en el Ej. 8, con la excepción de que se usó cloroformiato de isobutilo en lugar de cloroformiato de metilo en el Ej. 8B. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 8,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,40 (d, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,00 (d, 6H); MS (DCI/NH₃) m/e 435 (M+H)⁺; Anal. Calc. para C₂₆H₃₂N₄O₃ 0,2 Et₂O: C 69,47; H 7,40; N 12,09. Encontrado: C 69,49; H 7,72; N 12,21.

30 Ejemplo 24N-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilureaEjemplo 24A

35 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 57D, con la excepción de que se usó 5-cloro-1-indanona en lugar de 2-metil-2-(1-oxoindan-5-il)-propionitrilo

40 Ejemplo 24BN-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

45 El compuesto del título se preparó en primer lugar de acuerdo con las condiciones descritas en el Ej. 8D con la excepción de que se usó 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (MS 385 (M+1)). La desprotección del producto obtenido usando NaOH 5 M en metanol de acuerdo con Ej. 9, proporcionó el compuesto del título. RMN (DMSO-d₆): 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,68 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 6H), 7,06 (d, J 8 Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 3,00-2,78 (m, 3H), 1,83 (m, 1H). MS (DCI): 327 (M+1). Elemental: Calculado para C₁₇H₁₅N₄ClO·1,0 HCl·0,6 H₂O C 54,59, H 4,63, N 14,98; Encontrado: C 54,22, H 4,42, N 15,18.

Ejemplo 25N-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea55 Ejemplo 25A5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1D, con la excepción de que se usó 5-fluoro-1-indanona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 25B

65 N-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó en primer lugar de acuerdo con las condiciones descritas en el Ej. 8D, con la excepción de que se usó 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (MS 369 (M+1)). La desprotección del producto obtenido usando NaOH 5 M en metanol de acuerdo con el Ej. 9 proporcionó el compuesto del título. RMN (DMSO- d_6): 8,9 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,23 - 7,00 (m 5H), 5,20 (m, 1H), 3,00-2,78 (m, 3H), 1,83 (m, 1H). MS (DCI): 311 (M+1). Elemental: Calculado para $C_{17}H_{15}N_4FO \cdot 1,0 HCl \cdot 0,6 H_2O$: C 57,10, H 4,85, N 15,67; Encontrado: C 56,90, H 4,78, N 15,94.

Ejemplo 26

N-(4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 26A

4,5-Dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1D, con la excepción de que se usó 4,5-dimetoxi-1-indanona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 26B

Éster metílico del ácido 4-[3-(4,5-dimetoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 411 (M+1).

Ejemplo 26C

N-(4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(4,5-dimetoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). RMN (DMSO- d_6): 13,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,92 (d, J 8 Hz, 1H), 6,65 (d, J 8 Hz, 1H), 5,15 5 (m, 1H, 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,82 (m, 1H). MS (DCI): 353 (M+1). Elemental: Calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_3$: C 64,76, H 5,72, N 15,90; Encontrado: C 64,41, H 5,80, N 16,26.

Ejemplo 27

N-1H-indazol-4-il-N'-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

Ejemplo 27A

5-Metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1D, con la excepción de que se usó 5-metoxi-1-indanona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 27B

Éster metílico del ácido 4-[3-(5-dimetoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I con la excepción de que se usó 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 380 (M+1).

Ejemplo 27C

N-1H-indazol-4-il-N'-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(5-metoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). RMN (DMSO- d_6): 13,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (d, J 8 Hz, 1H), 6,88 (d, J 1,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J 1,5 y 8 Hz, 1H), 6,63 (d, J 8 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,00-2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS (DCI): 323 (M+1). Elemental: Calculado para $C_{18}H_{18}N_4O_2 \cdot 0,2 H_2O$: C 66,32, H 5,69, N 17,19; Encontrado: C 65,99, H 5,64, N 17,84.

Ejemplo 28N-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea5 Ejemplo 28A5,6-Dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1 D, con la excepción de que se usó 5,6-dimetoxi-1-indanona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 28BÉster metílico del ácido 4-[3-(5,6-dimetoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 411 (M+1).

20 Ejemplo 28CN-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

25 El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(5,6-dimetoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). RMN (DMSO- d_6): 13,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, J, 8 Hz, 1H), 6,92 (d, J 8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,00 -2,70 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS (DCI): 353 (M+1). Elemental: Calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_3 \cdot 0,4 H_2O$: C 63,47, H 5,83, N 15,58; Encontrado: C 63,21, H 5,82, N 15,77.

30 Ejemplo 29N-1H-indazol-4-il-N'-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea35 Ejemplo 29A6-Metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplo 1C y 1D, con la excepción de que se usó 6-metoxi-1-indanona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 29BÉster metílico del ácido 4-[3-(6-metoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 381 (M+1).

Ejemplo 29C

50 N-1H-indazol-4-il-N'-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

55 El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(6-metoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). RMN (DMSO- d_6): 13,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (d, J 8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (d, J 1,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J 1,5 y 8 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,95-2,68 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,82 (m, 1H). MS(DCI) 323 (M+1) Elemental: Calculado para $C_{18}H_{18}N_4O_2 \cdot 0,4 \cdot H_2O$: C 65,60, H 5,75, N 17,00; Encontrado: C 65,20, H 5,49, N 17,39.

60 Ejemplo 30N-(1-acetil-1H-indazol-4-il)-N'-(5,6-dimetoxi-2,3 -dihidro-1H-inden-1-il)urea

65 A la solución de 1-(5,6-dimetoxi-indan-1-il)-3-(1H-indazol-4-il)-urea (0,1 g, 0,28 mmol) en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla se suspendió con acetato de etilo y se filtró. El precipitado se trituroó con éter dos veces y se secó para obtener 42 mg (38%) del

producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN (DMSO-d₆): 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,60 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,32 -7,18 (m, 2H), 6,90 (d, J 8 Hz, 2H), 6,53 (d, J 8 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,00 - 2,70 (m, 5H), 2,43 (m, 1H), 1,82 (m, 1H). MS (DCI): 395 (M+1). Elemental: Calculado para C₁₈H₁₈N₄O₂·0,2 H₂O: C 63,37, H 5,67, N 14,08; Encontrado: C 63,07, H 5,49, N 13,94.

5

Ejemplo 31

N-(1-acetil-1H-indazol-4-il)-N'-r(1 R)-5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 10 A la solución de 1-(5-terc-butil-indan-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)-urea (0,34 g, 0,98 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió cloruro de acetilo (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía (EtOAc-hexano, 1:4) para obtener 54 mg (14%) del producto deseado. RMN (DMSO-d₆): 8,92 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,71 (d, J 8 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,00-2,78 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,83 (m, 1H). MS (DCI): 391 (M+1). Elemental: Calculado para C₁₈H₁₈N₄O₂: C 70,75, H 6,71, N 14,35; Encontrado: C 70,72, H 7,11, N 14,44.
- 15

Ejemplo 32

N-[(1S)-4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

- 20 El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente N-(4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea (Ej. 26) usando una columna quiral ChiralCel OD. RMN (DMSO-d₆): 13,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,92 (d, J 8 Hz, 1H), 6,65 (d, J 8 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).
- 25 MS (DCI): 353(M+1).

Ejemplo 33

N-[(1R)-4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1 H-indazol-4-ilurea

- 30 El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente N-(4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea (Ej. 26) usando una columna quiral ChiralCel OD. RMN (DMSO-d₆): 13,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,92 (d, J 8 Hz, 1H), 6,65 (d, J 8 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).
- 35 MS (DCI): 353(M+1).

Ejemplo 34

N-1H-indazol-4-il-N'-[(1 S)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 40 El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente N-1H-indazol-4-il-N'-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea (Ej. 27) usando una columna quiral ChiralCel OD. RMN (DMSO-d₆): 13,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (d, J 8 Hz, 1H), 6,88 (d, J 1,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J 1,5 y 8 Hz, 1H), 6,63 (d, J 8 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,00-2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS(DCI): 323(M+1).
- 45

Ejemplo 35

N-1H-indazol-4-il-N'-[(1 R)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 50 El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente N-1H-indazol-4-il-N'-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea (Ej. 27) usando una columna quiral ChiralCel OD. RMN (DMSO-d₆): 13,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (d, J 8 Hz, 1H), 6,88 (d, J 1,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J 1,5 y 8 Hz, 1H), 6,63 (d, J 8 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,00-2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS(DCI): 323(M+1).
- 55

Ejemplo 36

N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(2-metoxi-1,1 -dimetiletil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

60

Ejemplo 36A

Éster metílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético

- 65 A una solución de ácido 3-brofenilacético (5,0 g, 23,3 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió cloruro de acetilo (5,0 ml) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con

éter y se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se separó y se concentró para obtener 5,4 g del material en bruto en forma de un aceite. RMN (DMSO- d_6): 7,50 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,61 (s, 3H). MS (DCI): 246 (M+NH₄).

5 Ejemplo 36B

Éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiónico

10 A la suspensión de NaH (1,65 g, 68,8 mmol, 95%) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota éster metílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético en bruto (-23,3 mmol) y después de 20 min, se añadió Mel (7,8 g, 55,0 mmol). La solución lechosa se agitó durante 15 h a temperatura ambiente y se inactivó con i-PrOH y H₂O. La mezcla resultante se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl ac. y agua, se separó y se evaporó para obtener el producto deseado (5,0 g, 85%) en forma de un aceite. RMN (DMSO- d_6): 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). MS (DCI): 274 (M+NH₄).

15 Ejemplo 36C

2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propan-1-ol

20 A una suspensión agitada de LiAlH₄ (0,71 g, 18,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiónico (4,0 g, 15,6 mmol). Después de 2 h, la mezcla se inactivó con i-PrOH y H₂O y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se separó y se concentró para obtener el alcohol deseado (3,5 g, 98%). RMN (DMSO- d_6): 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,72 (t, J 3,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J 3,5 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H). MS (DCI): 246 (M+NH₄).

25 Ejemplo 36D

1-Bromo-3-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-benceno

30 A una suspensión de NaH (0,22 g, 9,00 mmol, 95%) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente la solución de 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propan-1-ol (1,7 g, 7,46 mmol) en THF (10 ml). Después de 10 min, se añadió Mel (0,8 ml, 15 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se separó y se concentró para obtener el producto deseado (1,64 g, 91%) en forma de un aceite transparente. RMN (DMSO- d_6): 7,52 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,12 (s, 6H). MS (DCI): 260 (M+NH₄).

35 Ejemplo 36E

[3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-feniletinil]-trimetil-silano

40 A una solución de 1-bromo-3-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-benceno (1,62 g, 6,69 mmol) y trimetilsililacetileno (1,2 ml, 8,7 mmol, 1,3 equiv.) en MeCN-Et₃N (50 ml, 7:3) se le añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,23 g, 0,33 mmol, 0,05 equiv.), CuI (0,038 g, 0,2 mmol, 0,03 equiv.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y de concentrar a presión reducida el residuo se sometió a cromatografía (EtOAc-hexano, 2:98) para obtener 1,54 g (89%) del producto deseado. RMN (DMSO- d_6): 7,28-7,00 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,00 (s, 6H), 0,1 (s, 9H). MS (DCI): 261 (M+1).

45 Ejemplo 36F

5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ona

50 El compuesto del título se preparó por el procedimiento de ciclocarbonilación descrito en el Ej. 57C, con la excepción de que se usó [3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-feniletinil]-trimetil-silano en lugar de 2-metil-2-(3-trimetilsilaniletinilfenil)-propionitrilo. RMN (DMSO- d_6): 7,58 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,24 (s, 6H). MS (DCI): 219 (M+1).

55 Ejemplo 36G

5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplo 1C y 1D, con la excepción de que se usó 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona. RMN (DMSO- d_6): 7,26 - 7,11 (m, 3H), 4,18 (t, J 7,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,11 (s, 6H). MS (DCI): 220 (M+1).

65 Ejemplo 36H

Éster metílico del ácido 4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxicarbonilamino)-indazol-1-carboxílico

Se mezclaron éster metílico del ácido 4-amino-indazol-1-carboxílico (1,9 g, 10 mmol) y carbonato de disuccinimidilo (2,8 g, 11 mmol) en MeCN (100 ml) durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. El sólido se retiró por filtración, se lavó con MeCN (10 ml) y secó al vacío a temperatura ambiente para dar el producto deseado (2,56 g, 77%) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 361

Éster metílico del ácido 4'-[3-[5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-il]-ureido]-indazol-1-carboxílico

Se añadió éster metílico del ácido 4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxycarbonilamino)-indazol-1-carboxílico (0,66 g, 2,00 mmol) a una solución de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina (0,46 g, 2,1 mmol) y diisopropiletilamina (0,26 g, 2,00 mmol) en DMF (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua (6 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó dos veces con MeCN acuoso y se secó para obtener el producto deseado (0,48 g, 55%). RMN (DMSO- d_6): 8,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J 8 Hz, 1H), 7,52 (t, J 8 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,70 (d, J 7,5 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,10 -2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,14 (s, 6H). MS (DCI): 437 (M+1).

Ejemplo 36

N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 9, sustituyendo éster metílico del ácido 4'-[3-[5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-il]-ureido]-indazol-1-carboxílico por N-(5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea. RMN (DMSO- d_6): 13,0 (s ancho, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,08 (d, J 8 Hz, 1H), 6,70 (d, J 8 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,01-2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,23 (s, 6H). MS (DCI): 379 (M+1).

Ejemplo 37

N-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo 1-bromo-3-(2-*terc*-butil-dimetilsilil-1,1-dimetil-etil)-benceno por 1-bromo-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-benceno. La desprotección usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9) proporcionó el compuesto del título. RMN (DMSO- d_6): 8,80 (s ancho, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,06 (d, J 8 Hz, 1H), 6,86 (d, J 8 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,00-2,73 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,10 (s, 6H). MS (DCI): 365 (M+1).

Ejemplo 38

N-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 38A

6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-7-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1D, con la excepción de que se usó 5,6-dihidro-[1]piridin-7-ona [J. Org. Chem. Vol 49, página 2208 (1984)] en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 38B

Éster metílico del ácido 4-[3-(6,7-dihidro-5H-il)pirindin-7-il]-ureido]indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 361, con la excepción de que se usó 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-7-ilamina en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 352 (M+1).

Ejemplo 38C

N-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-7-il)-ureido]indazol-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). RMN (DMSO- d_6): 13,0 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,30-6,80 (m, 4H),

5,04 (m, 1H), 3,02 - 2,58 (m, 3H), 1,82 (m, 1H). MS (DCI): 294 (M+1). Elemental: Calculado para C₁₆H₁₅N₅O·1,5 H₂O: C 59,99, H 5,66, N 21,86; Encontrado: C 60,06, H 5,12, N 21,49.

Ejemplo 39

5 N-(5-*terc*-butil-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 39A

5-*terc*-Butil-2-fluoro-indan-1-ona

10 Se disolvió 5-*terc*-butil-indan-1-ona (7,53 g, 40 mmol) en metanol (400 ml). Se añadió Accufluor (32,18 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar y retirar el disolvente al vacío, el residuo se recogió en cloruro de metileno y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar 5-*terc*-butil-2-fluoro-indan-1-ona, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,73 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,18-5,35 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 1H), 3,12-3,29 (m, 1H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI) m/e 224 (M+NH₄)⁺

Ejemplo 39B

20 5-*terc*-Butil-2-fluoro-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 57D, con la excepción de que se usó 5-*terc*-butil-2-fluoro-indan-1-ona en lugar de 2-metil-2-(1-oxoindan-5-il)-propionitrilo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,24-7,37 (m, 3H), 4,83-5,29 (m, 1H, 2 diastereómeros), 4,27-4,46 (m, 1H, 2 diastereómeros), 2,97-3,37 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 9H, 2 diastereómeros + rotómeros) MS (ESI) m/e 208(M+H)⁺

Ejemplo 39C

30 Éster metílico del ácido 4-[3-(5-*terc*-butil-2-fluoro-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-*terc*-butil-2-fluoro-indan-1-ilamina en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 425 (M+1).

35 Ejemplo 39

N-(5-*terc*-butil-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(5-*terc*-butil-2-fluoro-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) [muestra dos diastereómeros] MS (DCI/NH₃) m/e 367 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₁H₂₃FN₄O·1,6 H₂O: C 63,81; H 6,68; N 14,17. Encontrado: C 63,93; H 6,79; N 14,00.

Ejemplo 40

45 N-[1*R*,2*S*]-5-*terc*-butil-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente N-(5-*terc*-butil-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea (Ej. 39) usando una columna quiral ChiralCel OD. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 13,01 (s ancho, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,33-5,46 (m, 2H), 3,05-3,27 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). MS (DCI/NH₃) m/e 367 (M+H)⁺. [α]_D -32,75° (c = 0,800, MeOH:CH₂Cl₂ 1:1). La estructura es *cis* por ROESY RMN, estereoquímica absoluta asignada de manera arbitraria.

55 Ejemplo 41

N-[1*S*,2*S*]-5-*terc*-butil-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó por separación coral del compuesto racémico correspondiente N-(5-*terc*-butil-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea (Ej. 39) usando una columna quiral ChiralCel OD. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 13,01 (s ancho, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,33-5,46 (m, 2H), 3,05-3,27 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). MS (DCI/NH₃) m/e 367 (M+H)⁺. [α]_D +19,69° (c = 0,975, 1:1 MeOH:CH₂Cl₂). La estructura es *trans* por ROESY RMN, estereoquímica absoluta asignada de manera arbitraria.

65 Ejemplo 42

N-[(1S,2R)-5-*tert*-butil-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente N-(5-*tert*-butil-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea (Ej. 39) usando una columna quiral ChiralCel OD. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 13,01 (s ancho, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,33-5,46 (m, 2H), 3,05-3,27 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). MS (DCI/NH₃) m/e 367 (M+H)⁺. [α]_D +22,67° (c = 0,935,1:1 MeOH:CH₂Cl₂). La estructura es *cis* por ROESY RMN, la estereoquímica absoluta se asignó de manera arbitraria. Contiene 17% de diastereómero *trans* (-).

Ejemplo 43N-1H-indazol-4-il-N'-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureaEjemplo 43A6-Fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplo 1C y 1D, con la excepción de que se usó 6-fluoro-indan-1-ona en lugar de 5-*tert*-butil-1-indanona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,35 (t, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,75 (m, 1H, najo un pico de H₂O). MS (CSI) m/e 152 (M+H)⁺.

Ejemplo 43BÉster metílico del ácido 4-[3-(6-fluoro-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en lugar de 5-(7-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 369 (M+1).

Ejemplo 43CN-1H-indazol-4-il-N'-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(6-fluoro-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico (Ej. 43B) de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 13,00 (s ancho, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,03-7,15 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 2,88-2,99 (m, 1H), 2,75-2,87 (m, 1H), 2,46-2,58 (m, 1H, bajo DMSO), 1,80-1,93 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 311 (M+H)⁺ Anal. Calc. Para C₁₇H₁₅FN₄O: C 65,80; H 4,87; N 18,05. Encontrado: C 65,55; H 4,71; N 17,76.

Ejemplo 44N-1H-indazol-4-il-N'-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureaEjemplo 44A6-Metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplo 1C y 1D, con la excepción de que se usó 6-metil-indan-1-ona en lugar de 5-*tert*-butil-1-indanona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,32 (t, 1H), 3,47 (MeOH), 2,86-2,96 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,44-2,55 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,64-1,75 (m, 1H) MS(CSI)m/e 148(M+H)⁺.

Ejemplo 44BÉster metílico del ácido 4-[3-(6-metil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (Ej. 44A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 365 (M+1).

Ejemplo 44CN-1H-indazol-4-il-N'-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(6-fluoro-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico (Ej. 44B) de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 12,99 (s ancho, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,03-7,25 (m, 5H), 6,71 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 2,69-2,97 (m, 2H), 2,41 -2,54 (m, 1H, bajo DMSO), 2,30 (s, 3H), 1,73-1,87 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 307 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₁₈H₁₈N₄O-0,8 H₂O: C 67,40; H 6,16; N 17,47. Encontrado: C 67,35; H 5,82; N 17,34.

Ejemplo 48

N-(6-fluoro-5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 48A

5,6-difluoro-indan-1-ona

Se calentaron juntos ácido 3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico (5 g, 26,9 mmol) y ácido polifosfórico (50 g) durante 2 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para dar una mezcla de producto y material de partida (~3:2 por RMN).

Esta mezcla se recogió en éter etílico-hexano (-1:1), se lavó con carbonato potásico acuoso 3 M, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para dar 2,49 g del producto deseado que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,53 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,73 (m, 2H). MS (ESI) m/e 169 (M+H)⁺

Ejemplo 48B

6-Fluoro-5-piperidin-1-il-indan-1-ona

Se disolvieron 5,6-difluoro-indan-1-ona (2,49 g, 14,8 mmol) y piperidina (4,4 ml, 3,78 g, 44,4 mmol) en piridina (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en éter etílico, se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N y agua, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto deseado en forma de 2,97 g de un sólido de color negro que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,32 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,19 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,62 (m, 2H). MS (ESI) m/e 234 (M+H)⁺

Ejemplo 48C

6-Fluoro-5-piperidin-1-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1D, con la excepción de que se usó 6-fluoro-5-piperidin-1-il-indan-1-ona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 7,06 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,56-2,71 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 1H), 1,45-1,68 (m, 6H). MS (DCI/NH₃) m/e 235 (M+H)⁺.

Ejemplo 48D

Éster metílico del ácido 4-[3-(6-fluoro-5-piperidino-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 361, con la excepción de que se usó 6-fluoro-5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (Ej. 48C) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 452(M+1)

Ejemplo 48C

N-(6-fluoro-5-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(6-fluoro-5-piperidino-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico (Ej. 48D) de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 8,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,00-7,25 (m, 5H), 5,08 (m, 1H), 3,09 (a, 4H), 2,87-3,00 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H, enterrado debajo de DMSO), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,73 (a, 4H), 1,55 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 394 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₂H₂₄FN₅O-2HCl: C 56,66; H 5,62; N 15,02. Encontrado: C 57,02; H 5,74; N 15,39.

Ejemplo 50

N-(5-*terc*-butil-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilureaEjemplo 50A5 5-*terc*-Butil-2,2-difluoro-indan-1-ona

Se disolvieron 5-*terc*-butil-2-fluoro-indan-1-ona (0,21 g, 1 mmol) y trietil amina (0,84 ml, 0,61 g, 6 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió trifluorosulfonato de *terc*-butil-dimetilsililo. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y se diluyó con éter etílico. La solución orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico, ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío para dar el silil enol éter que se usó todo de una vez. El silil enol éter se disolvió en 10 ml de acetonitrilo y se añadió Accuflor (0,64 g, 1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en cloruro de metileno y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 0,35 g de 5-*terc*-butil-2,2-difluoro-indan-1-ona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46, (s, 1H), 3,54 (t, 2H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI) m/e 242 (M+NH₄)⁺

Ejemplo 50B20 5-*terc*-butil-2,2-difluoro-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 57D, con la excepción de que se usó 5-*terc*-butil-2,2-difluoro-1-indanona en lugar de 2-metil-2-(1-oxoindan-5-il)-propionitrilo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,35 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,41 (t, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 1,31 (s, 9H). MS (ESI) m/e 226 (M+H)⁺

25 Ejemplo 50CÉter metílico del ácido 4-[3-(5-*terc*-butil-2,2-difluoro-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-*terc*-butil-2,2-difluoro-indan-1-ilamina en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 443 (M+1).

Ejemplo 50D35 N-(5-*terc*-butil-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 50C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 13,06 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,49-5,61 (m, 1H) 4,03 (c, EtOAc), 3,27-3,66 (m, 2H), 1,99 (s, EtOAc), 1,29 (s, 9H), 1,17 (t, EtOAc). MS (DCI/NH₃) m/e 385 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₁₁H₂₂F₂N₄O·0,1H₂O·0,1EtOAc: C 65,07; H 5,87; N 14,18. Encontrado: C 65,08; H 5,86; N 14,13.

Ejemplo 5145 1-(5-*terc*-butil-indan-2-il)-3-(1 H-indazol-4-il)-ureaEjemplo 51A50 5-*terc*-Butil-indan-1,2-diona-2-oxima

Se disolvió 5-*terc*-butil-indan-1-ona (9,39 g, 39 mmol) en 150 ml de metanol. Se añadieron nitrito de isoamil (5 g, 43 mmol) y HCl conc. (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. Los disolventes se retiraron al vacío para dar 11,67 gramos del producto en bruto que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,82 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,50 (s, 1H, OH) 1,34 (s, 9H). MS (ESI) m/e 218 (M+H)⁺, 235 (M+NH₄)⁺

Ejemplo 51B60 5-*terc*-Butil-indan-2-ilamina

Se hidrógeno 5-*terc*-butil-indan-1,2-diona 2-oxima (11,67 g) sobre un catalizador de paladio al 10% sobre carbono (2,95 g) usando una mezcla de 233 ml de ácido acético y 15,6 ml de ácido sulfúrico concentrado como disolvente. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 17 horas, en una atmósfera de hidrógeno de 0,41 MPa (60 psi).

65 Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado se inactivó mediante la adición gota a gota de ~30 ml

hidróxido de amonio conc. Después, la mezcla inactivada se extrajo con éter etílico, los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para dar 3,50 g del producto que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,17 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,31 (s, 9H). MS (ESI) m/e 190 (M+H)⁺.

Ejemplo 51C

Éster metílico del ácido 4-[3-(5-*terc*-butil-indan-2-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-*terc*-butil-indan-2-ilamina (Ej. 51B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 407 (M+1).

Ejemplo 51D

1-(5-*terc*-butil-indan-2-il)-3-(1 H-indazol-4-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 51C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 8,66 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,81 (a, 1H), 4,46 (a, 1H), 3,44 (c, EtOH) 3,14-3,26 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,06 (t, EtOH). MS (DCI/NH₃) m/e 349 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₁H₂₄N₄O·HCl·0,33H₂O·0,5EtOH: C 63,84; H 6,98; N 13,54. Encontrado: C 63,89; H 7,30; N 13,75.

Ejemplo 52

N-1H-indazol-4-il-N'-(7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

Ejemplo 52A

7-Metil-indan-1-ona

Se calentó ácido polifosfórico (15 g) en un baño de agua a 85 °C. Se añadió ácido 3-m-tolil-propiónico (2,0 g, 12,2 mmol) y la reacción se agitó a 75-85 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se inactivó con hielo y agua. La mezcla inactivada se extrajo con éter etílico y los materiales orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico saturado. La solución se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía usando acetato de etilo:hexano 1:10 como eluyente, para dar 0,66 g de 7-metil-indan-1-ona y 0,76 g de 5-metil-indan-1-ona. 7-Metil-indan-1-ona: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,42 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,64 (s, 3H). MS (ESI) m/e 147 (M+H)⁺.

Ejemplo 52B

7-Metil-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1D, con la excepción de que se usó 7-metil-indan-1-ona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,05-7,15 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 2,80 (ddd, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,40 (m, 1H), 1,81 - 1,91 (m, 1H). MS (ESI) m/e 148 (M+H)⁺.

Ejemplo 52C

Éster metílico del ácido 4-[3-(-7-metil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 7-metil-indan-1-ilamina (Ej. 52B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 365 (M+1).

Ejemplo 52D

N-1H-indazol-4-il-N'-(7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 52C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 12,97 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (s, H), 7,70 (d, 1H), 7,12-7,24 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 2,99-3,10 (m, 1H), 2,81 (ddd, 1H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,92-2,02 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 307 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₁H₂₄N₄O·HCl·0,4 THF: C 70,23; H 6,37; N 16,71. Encontrado: C 70,03; H 6,30; N 16,52.

Ejemplo 53N-1H-indazol-4-il-N'-(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea5 Ejemplo 53A5-Metil-indan-1-ona

10 Se calentó ácido polifosfórico (15 g) en un baño de agua a 85 °C. Se añadió ácido 3-m-tolil-propiónico (2,0 g, 12,2 mmol) y la reacción se agitó a 75-85 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se interrumpió con hielo y agua. La mezcla inactivada se extrajo con éter etílico y los materiales orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico saturado. La solución se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía usando acetato de etilo:hexano 1:10 como eluyente, para dar 0,66 g de 7-metil-indan-1-ona y 0,76 g de 5-metil-indan-1-ona. 5-metil-indan-1-ona: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,65 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,44 (s, 3H). MS (ESI) m/e 147(M+H)⁺.

Ejemplo 53B5-Metil-indan-1-ilamina

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 1C y 1D, con la excepción de que se usó 5-metil-indan-1-ona en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,22 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,34 (t, 1H), 2,93 (ddd, 1H), 2,71-2,83 (m, 1H), 2,44-2,55 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,64-1,75 (m, 1H). MS (ESI) m/e 148(M+H)⁺.

25 Ejemplo 53CÉster metílico del ácido 4-[3-(-5-metil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-metil-indan-1-ilamina (Ej. 53B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 365 (M+1).

Ejemplo 53D35 N-1H-indazol-4-il-N'-(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 53C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,41-2,51 (m, 1H, enterrado debajo de DMSO), 2,30 (s, 3H), 1,74-1,87 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 307 (M+H)⁺, 329 (M+Na)⁺. Anal. Calc. para C₂₁H₂₄N₄O·HCl·0,25 THF: C 71,57; H 6,86; N 15,90. Encontrado: C 71,82; H 6,90; N 15,73.

Ejemplo 5445 N-1H-indazol-4-il-N'-(5-isopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureaEjemplo 54A3-Cloro-1-(4-isopropil-fenil)-propan-1-ona

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ej. 1A, con la excepción de que se usó isopropilbenceno en lugar *terc*-butil benceno. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,90 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,97 (septuplete, 1H), 1,27 (d, 6H). MS (ESI) m/e 211 (M+H)⁺ observado patrón de isótopo de Cl.

55 Ejemplo 54B5-Isopropil-indan-1-ona

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ej. 1B, con la excepción de que se usó el compuesto del Ej. 54A en lugar de 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-cloro-1-propanona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,69 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,99 (septuplete, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,27 (d, 6H). MS (ESI) m/e 175 (M+H)⁺.

Ejemplo 54C65 5-Isopropil-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y I D, con la excepción de que se usó 5-isopropil-indan-1-ona (Ej. 54B) en lugar de 5-*tert*-butil-1-indanona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,69 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,99 (septuplete, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,27 (d, 6H). MS (ESI) m/e 175 (M+H)⁺

Ejemplo 54D

Éster metílico del ácido 4-[3-(-5-Isopropil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-isopropil-indan-1-ilamina (Ej. 54C) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 393 (M+1).

Ejemplo 54E

N-1H-indazol-4-il-N'-(5-isopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 54D de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 12,97 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,05-7,27 (m, 5H), 6,68 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 2,73-3,00 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 1H, enterrado debajo de DMSO), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,20 (d, 6H). MS (DCI/NH₃) m/e 335 (M+H)⁺. Anal. Calc. Para C₂₁H₂₄N₄O·HCl·0,2THF·0,2 NaOH: C 68,68; H 6,07; N 17,04. Encontrado: C 68,61; H 5,75; N 16,95.

Ejemplo 56

N-1H-indazol-4-il-N'-(4-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

Ejemplo 56A

4-Bromo-indan-1-ona O-metil-oxima

Se añadió 4-bromoindan-1-ona (5,08 g, 24,1 mmol) a una mezcla de clorhidrato de metoxiamina (2,21 g, 26,5 mmol) en piridina (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se añadió acetato de etilo (200 ml), se lavó con ácido clorhídrico 3 N (200 ml), se secó con salmuera y sulfato sódico anhidro y se concentró. Se obtuvo O-metiloxima de 4-bromoindan-1-ona (5,66 g, 98%) en forma de un líquido de color naranja. MS (DCI/NH₃) m/r. 239,94 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 2,83 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

Ejemplo 56B

O-metil-oxima de 4-piperidin-1-il-indan-1-ona

Se añadió O-metiloxima de 4-bromoindan-1-ona (6,40 g, 26,7 mmol) a una mezcla de piperidina (2,72 g, 31,9 mmol), *tert*-butóxido sódico (3,84 g, 40,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,74 g, 0,81 mmol) y BINAP (1,49 g, 2,39 mmol) en dioxano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla agitada se calentó a 170 °C durante 5 minutos en el microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y después gel de sílice con acetato de etilo al 25% en hexano. El filtrado se concentró para dar un aceite de color pardo y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 4% en hexano. Se obtuvo O-metiloxima de 4-piperidin-1-ilindan-1-ona (4,33 g, 66%) en forma de un aceite de color naranja. MS (ESI) m/r. 245,00 [M+H]⁺. ¹H RMN (DM-SO-d₆) δ 1,55 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,91 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,94 (dd, 1H), 7,19 (m, 2H).

Ejemplo 56C

4-Piperidin-1-il-indan-1-ilamina

Se añadió O-metiloxima de 4-piperidin-1-ilindan-1-ona (4,33 g, 17,7 mmol) a una mezcla de amoniaco al 20% en metanol (200 ml) y níquel Raney 2800 (43 g) en un autoclave de acero inoxidable. El reactor se cerró herméticamente, se lavó abundantemente con nitrógeno y después se presurizó con hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El níquel Raney se retiró por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró. Se obtuvo 4-piperidin-1-ilindan-1-il-amina (3,81 g, 99%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (DCI/NH₃) m/r. 217,13 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,51 (m, 3H), 1,62 (m, 4H), 1,77 (s, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2:80 (m, 3H), 2,94 (m, 2H), 4,14 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,09 (t, 1H).

Ejemplo 56D

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-piperidin-1-il-indan-1-il)-ureido]indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-piperidin-1-il-indan-1-ilamina (Ej. 56C) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 434 (M+1).

Ejemplo 56B1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-il-indan-1-il)-urea

Se añadió éster metílico del ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il-oxicarbonilamino)-indazol-1-carboxílico (5,57 g, 16,8 mmol) a una solución de 4-piperidin-1-il-indan-1-ilamina (3,81 g, 17,6 mmol) y DIPEA (3,0 ml, 17,2 mmol) en DMF (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con agua (350 ml), el precipitado de color beige resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. La torta húmeda se añadió a una solución de metanol (200 ml), agua (3 ml) y TEA (7,0 ml, 50,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml), el sólido de color beige se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó al aire. La torta húmeda se secó al vacío al peso constante, produciendo 1-(1H-indazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-il-indan-1-il)-urea (5,89 g, 93%) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI) *m/z* 376,00 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 5,16 (c, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₂₅N₅O: C, 70,38; H, 6,71; N, 15,65. Encontrado: C, 70,24; H, 6,72; N, 18,47.

Ejemplo 571-[5-(Ciano-isopropil)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-ureaEjemplo 57A2-(3-Bromo-fenil)-2-metil-propionitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ej. 36B, con la excepción de que se usó 3-bromofenil-acetonitrilo en lugar de éster metílico del ácido 3-bromofenil-acético.

Ejemplo 57B2-Metil-2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-propionitrilo

Se añadió etiniltrimetilsilano (4,0 ml, 28,9 mmol) a una mezcla de ACN (100 ml), TEA (25 ml), 2-(3-bromofenil)-2-metilpropionitrilo (5,0 g, 22,3 mmol), (Ph₃P)₂PdCl₂ (780 mg, 1,11 mmol) y yoduro de cobre (I) (130 mg, 0,68 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró para dar un residuo de color negro y se filtró a través de gel de sílice con acetato de etilo al 20% en hexano. El filtrado se concentró para dar un aceite de color rojo y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato al 2% de etilo en hexano. Se obtuvo 2-metil-2-(3-trimetilsilaniletinilfenil)-propionitrilo (4,00 g, 74%) en forma de un aceite de color naranja. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,24 (s, 9H), 1,69 (s, 6H), 7,43 (m, 2H), 7,56 (m, 2H).

Ejemplo 57C2-Metil-2-(1-oxo-indan-5-il)-propionitrilo

Se añadió 2-metil-2-(3-trimetilsilaniletinilfenil)-propionitrilo (4,00 g, 16,6 mmol) a una mezcla de THF (35 ml), TEA (4,82 ml, 34,6 mmol), agua (3,12 ml, 173 mmol), [Rh(COD)Cl]₂ (83 mg, 168 μmol) y trifenilfosfina (1,81 g, 6,90 mmol) en un autoclave de acero inoxidable. El reactor se cerró herméticamente, se lavó abundantemente con monóxido de carbono y después se presurizó con monóxido de carbono a 3,45 MPa (500 psi). La mezcla agitada se calentó a 160 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró en una lámina de residuo y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-40% en hexano. Se obtuvo 2-metil-2-(1-oxo-indan-5-il)-propionitrilo (2,71 g, 82%) en forma de un sólido de color pardo. MS (DCI/NH₃) *m/z*. 200,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,73 (s, 6H), 2,65 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,74 (d, 1H).

Ejemplo 57D2-(1-Amino-indan-5-il)-2-metil-propionitrilo

Se añadió 2-metil-2-(1-oxoindan-5-il)-propionitrilo (6,00 g, 30,1 mmol) a una mezcla de acetato amónico (69,6 g, 903 mmol) en IPA (600 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar 1 hora,

cianoborohidruro sódico (6,62 g, 105 mmol) se añadió a la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidróxido sódico 3 N (300 ml), se extrajo con TBME (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos se concentraron para dar un aceite. Se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (3 x 300 ml), se combinó con las capas acuosas, se añadió hidróxido sódico 3 N (400 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l), se secó con salmuera y sulfato sódico anhidro y se concentró. Se obtuvo 2-(1-aminoindan-5-il)-2-metilpropionitrilo (4,26 g, 71%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (DCI/NH₃) *m/z*: 201,10 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,60 (m, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,93 (a, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 4,17 (t, 1H), 7,32 (m, 3H).

10 Ejemplo 57E

1-[5-(Ciano-isopropil)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea

Se añadió éster metílico del ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il-oxicarbonilamino)-indazol-1-carboxílico (3,31 g, 9,96 mmol) a una solución de 2-(1-aminoindan-5-il)-2-metilpropionitrilo (2,09 g, 10,5 mmol) y DIPEA (1,8 ml, 10,3 mmol) en DMF (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la solución de reacción se diluyó con agua (200 ml), el precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. La torta húmeda se añadió a una solución de metanol (100 ml), agua (3 ml) y TEA (2,8 ml, 20,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml), el precipitado de color blanco se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó al aire. La torta húmeda se secó al vacío a presión constante, produciendo 1-[5-(ciano-isopropil)-indan-1-il]-3-(1 H-indazol-4-il)-urea (3,32 g, 93%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 360,07 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,69 (s, 6H), 1,87 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 5,19 (c, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₁N₅O-0,4H₂O: C, 68,80; H, 5,99; N, 19,10. Encontrado: C, 68,94; H, 5,72; N, 18,95.

Ejemplo 58

N-1H-indazol-4-il-N'-(5-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

Ejemplo 58A

5-(4-Trifluorometil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó 4-trifluorometilpiperidina en lugar de piperidina en Ej. 16A.

Ejemplo 58B

Éster metílico del ácido 4-{3-[5-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 58A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI)502(M+1).

Ejemplo 58C

N-1H-indazol-4-il-N'-(5-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto en Ej. 58B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 444,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,56 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,73 (d, 2H), 5,09 (c, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).

Ejemplo 59

N-1H-indazol-4-il-N'-(5-cis-octahidroisoquinolin-2(1 H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

Ejemplo 59A

5-(cis-Octahidro-isoquinolin-2-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó octahidroisoquinolina en lugar de piperidina en Ej. 16A.

Ejemplo 59B

Éster metílico del ácido 4-{3-[5-(cis-octahidro-isoquinolin-2-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(Octahidro-isoquinolin-2-il)-indan-1-ilamina (Ej. 59A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 488 (M+1).

Ejemplo 59CN-1H-indazol-4-il-N'-(5-cis-octahidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 59B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,33 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,57 (m, 3H), 1,78 (m, 4H), 2: 44 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 5,09 (c, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

Ejemplo 60N-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilureaEjemplo 60A
5[1,4']Bipiperidinil-1'-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó[1,4']bipiperidinil en lugar de piperidina en Ej. 16A.

Ejemplo 60BÉster metílico del ácido 4-[3-(5-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-indan-1-il]-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-[1,4']bipiperidinil-1'-il-indan-1-ilamina (Ej. 60A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 517 (M+1).

Ejemplo 60CN-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 60B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 459,20 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,39 (m, 2H), 1,48 (m, 5H), 1,75 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,45 (m, 5H), 2,61 (t, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,67 (d, 2H), 5,07 (c, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₇H₃₄N₆O·0,25 H₂O: C, 70,03; H, 7,51; N, 18,15. Encontrado: C, 69,97; H, 7,36; N, 18,29.

Ejemplo 61N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(4-fenilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]ureaEjemplo 61A5-(4-Fenil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó 4-fenil-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 16A.

Ejemplo 61BÉster metílico del ácido 4-{3-[5-(4-fenil-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(4-fenil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 61 A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 510 (M+1).

Ejemplo 61CN-1H-indazol-4-il-N'-[5-(4-fenilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 61B de acuerdo con el procedimiento de

desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 452,20 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,8 (m, 5H), 2,44 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,76 (d, 2H), 5,12 (c, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,29 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₈H₂₉N₅O·0,1H₂O: C, 74,18; H, 6,49; N, 15,45. Encontrado: C, 74,09; H, 6,35; N, 15,58.

5

Ejemplo 62

N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(4-fenilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

10 Ejemplo 62A

5-(4-Fenil-piperazin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó 4-fenil-piperazina en lugar de piperidina en Ej. 16A.

15 Ejemplo 62B

Éster metílico del ácido 4-{3-[5-(4-fenil-piperazin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(4-fenil-piperazin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 62A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 511 (M+1).

25 Ejemplo 62C

N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(4-fenilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ej. 62B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 453,16 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,82 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,27 (s, 8H), 5,10 (c, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (c, 4H), 7,67 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₇H₂₈N₆O: C, 71,66; H, 6,24; N, 18,57. Encontrado: C, 71,40; H, 6,10; N, 18,62.

35 Ejemplo 63

N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

40 Ejemplo 63A

5-(4-Metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó 4-metil-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 16A.

45

Ejemplo 63B

Éster metílico del ácido 4-{3-[5-(4-metil-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(4-metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 63A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 448 (M+1).

55 Ejemplo 63C

N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto en Ej. 62B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 390,12 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,94 (d, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 5,10 (c, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,98 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₃H₂₇N₅O: C, 70,92; H, 6,99; N, 17,98. Encontrado: C, 70,75; H, 6,63; N, 17,74.

65 Ejemplo 64

N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(3-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]ureaEjemplo 64A5 5-(3-Metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó 3-metil-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 16A.

10 Ejemplo 64BÉster metílico del ácido 4-{3-[5-(3-metil-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(3-metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 64A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 448 (M+1).

Ejemplo 64CN-1H-indazol-4-il-N'-[5-(3-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

20 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 64B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 390,10 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,92 (d, 3H), 1,02 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 2,28 (t, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 5,10 (c, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,18 (c, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,97 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₃H₂₇N₅O·0,2H₂O: C, 70,27; H, 7,03; N, 17,82. Encontrado: C, 70,15; H, 6,63; N, 17,74.

Ejemplo 65N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(2-oxopiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

30

Ejemplo 65A1-(1-Amino-indan-5-il)-piperidin-2-ona

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó piperidin-2-ona en lugar de piperidina en el Ej. 16A.

Ejemplo 65B40 Éster metílico del ácido 4-{3-[5-(2-oxo-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 1-(1-amino-indan-5-il)-piperidin-2-ona (Ej. 65A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 448 (M+1).

45

Ejemplos 65CN-1H-indazol-4-il-N'-[5-(2-oxopiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

50 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 65B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 390,07 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,85 (m, 5H), 2,37 (t, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 5,17 (c, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₂₃N₅O₂·0,8H₂O: C, 65,43; H, 6,14; N, 17,34. Encontrado: C, 65,40; H, 6,45; N, 17,41.

55

Ejemplo 66N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(2-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea60 Ejemplo 66A5-(2-Metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 16A-16C, con la excepción de que se usó 2-metil-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 16A.

Ejemplo 66BÉster metílico del ácido 4-{3-[5-(2-metil-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(2-metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 66A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 448 (M+1).

Ejemplo 66C

10

N-1H-indazol-4-il-N'-[5-(2-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 66B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 390,17 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,93 (d, 3H), 1,54 (m, 4H), 1,77 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 5,08 (c, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,18 (c, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₃H₂₇N₅O·0,6H₂O: C, 69,01; H, 7,10; N, 17,49. Encontrado: C, 68,78; H, 6,71; N, 17,48.

Ejemplo 68

20

N-(4-azepan-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilureaEjemplo 68A4-Azepan-1-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó azepano en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 68BÉster metílico del ácido 4-[3-(4-azepan-1-il-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-azepan-1-il-indan-1-ilamina (Ej. 68A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 434 (M+1).

Ejemplo 68CN-(4-azepan-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

- El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 68B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 390,14 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,59 (s, 4H), 1,75 (s, 5H), 2,44 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 5,11 (c, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₃H₂₇N₅O·0,6H₂O: C, 69,01; H, 7,10; N, 17,49. Encontrado: C, 69,26; H, 6,95; N, 16,89.

Ejemplo 69N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(4-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]ureaEjemplo 69A4-(4-Metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

55

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 4-metil-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 69B

60

Éster metílico del ácido 4-{3-[4-(4-metil-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(4-metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 69A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 448 (M+1).

Ejemplo 69CN-1H-indazol-4-il-N'-[4-(4-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 5 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 69B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 390,15 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,98 (d, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,74 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 5,18 (c, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₃H₂₇N₅O·0,2H₂O: C, 70,27; H, 7,03; N, 17,82.
- 10 Encontrado: C, 70,36; H, 7,20; N, 17,69.

Ejemplo 70N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(3-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 15 Ejemplo 70A
- 4-(3-Metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina
- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 3-metil-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 70B

- 25 Éster metílico del ácido 4-{3-[4-(3-metil-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(3-metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 70A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 448 (M+1).

- 30 Ejemplo 70C

N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(4-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 35 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 70B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 390,15 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,93 (t, 3H), 1,05 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 5,18 (c, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₃H₂₇N₅O·0,5H₂O: C, 69,32; H, 7,08; N, 17,57. Encontrado: C, 69,24; H, 7,06; N, 17,36.
- 40

Ejemplo 71N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 45 Ejemplo 71A
- 4-(2-Metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina
- 50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 2-metil-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 71B

- 55 Éster metílico del ácido 4-{3-[4-(2-metil-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(2-metil-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 71 A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 448 (M+1).

- 60 Ejemplo 71C

N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 65 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 70B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 390,10 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,87

(t, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 2,39 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{23}H_{27}N_5O \cdot 0,9H_2O$: C, 68,09; H, 7,15; N, 17,26. Encontrado: C, 67,98; H, 6,81; N, 17,12.

5 Ejemplo 72

N-1H-indazol-4-il-N'-[(7R)-4-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente 1-(1H-indazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-il-indan-1-il)-urea (Ej. 56E) usando una columna quiral ChiralCel OD. $[\alpha]_D^{+89,5}$ (sal HCl, c: 1,02, MeOH). MS (ESI) *m/z*: 376,00 $[M+H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 5,16 (c, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{22}H_{25}N_5O$: C, 70,38; H, 6,71; N, 18,65. Encontrado: C, 70,45; H, 6,91; N, 18,00.

15 Ejemplo 73

N-1H-indazol-4-il-N'-[(1S)-4-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente 1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-il-indan-1-il)-urea (Ej. 56E) usando una columna quiral ChiralCel OD. $[\alpha]_D^{-98,5}$ (sal HCl, c: 1,02, MeOH). MS (ESI) *m/z*: 376,00 $[M+H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 5,16 (c, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{22}H_{25}N_5O$: C, 70,38; H, 6,71; N, 18,65. Encontrado: C, 70,18; H, 6,93; N, 18,42.

20 Ejemplo 74

N-1H-indazol-4-il-N'-(4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

30 Ejemplo 74A

4-Pirrolidin-1-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó pirrolidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

35 Ejemplo 74B

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-pirrolidin-1-il-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-pirrolidin-1-il-indan-1-ilamina (Ej. 74A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 420 (M+1).

45 Ejemplo 74C

N-1H-indazol-4-il-N'-(4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 74B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 362,11 $[M+H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,73 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 5,09 (c, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,71 (dd, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{21}H_{23}N_5O$: C, 67,07; H, 6,16; N, 18,62. Encontrado: C, 67,08; H, 6,14; N, 18,39.

55 Ejemplo 75

N-[(1R)-5-(1-ciano-1-metiletil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente 1-[5-(ciano-isopropil)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea (Ej. 57E) usando una columna quiral ChiralCel OD. $[\alpha]_D^{+35,4}$ (c: 1,04, MeOH). MS (ESI) *m/z*: 360,07 $[M+H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,69 (s, 6H), 1,87 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 5,19 (c, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{21}H_{21}N_5O \cdot 0,3H_2O$: C, 69,14; H, 5,97; N, 19,20. Encontrado: C, 69,08; H, 5,95; N, 19,31.

Ejemplo 76N-[1(S)-5-(1-ciano-1-metiletil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

- 5 El compuesto del título se preparó por separación quiral del compuesto racémico correspondiente 1-[5-(ciano-isopropil)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea (Ej. 57E) usando una columna quiral ChiralCel OD. MS (ESI) *m/z*. 360,07 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,69 (s, 6H), 1,87 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 5,19 (c, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₁H₂₁N₅O·0,45H₂O: C, 68,63; H, 6,01; N, 19,05. Encontrado: C, 68,82; H, 5,89; N, 18,36.

Ejemplo 77N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]ureaEjemplo 77A4-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-indan-1-ilamina

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 2-metil-pirrolidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 77B

- 25 Éster metílico del ácido 4-{3-[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 77A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 420 (M+1).

Ejemplo 77CN-1H-indazol-4-il-N'-[4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

- 35 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 77B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*. 376,12 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,00 (t, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,64 (m, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₂₅N₅O: C, 70,38; H, 6,71; N, 18,65. Encontrado: C, 65,16; H, 5,42; N, 16,53.

Ejemplo 78N-[4-(2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilureaEjemplo 78A4-(2-Aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-indan-1-ilamina

- 50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 2-aza-biciclo[2,2,1]heptano en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 78B

- 55 Éster metílico del ácido 4-{3-[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-indan-1-ilamina (Ej. 78A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 446 (M+1).

Ejemplo 78CN-[4-(2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

- 65 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 78B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 388,13 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30

(m, 1H), 1,46 (d, 1H), 1,64 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,87 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,61 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal. Calc. para $C_{23}H_{25}N_5O \cdot 1,7 H_2O$: C, 66,07; H, 6,85; N, 16,75. Encontrado: C, 66,18; H, 6,77; N, 16,24.

5 Ejemplo 79

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 79A

10

4-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 8-azabicyclo[3,2,1]octano en lugar de piperidina en Ej. 56B.

15

Ejemplo 79B

Éster metílico del ácido 4-{3-[4-(8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-indan-1-ilamina (Ej. 79A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 460 (M+1).

Ejemplo 79C

25

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 79B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) m/z : 401,98 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,42 (d, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,67-1,90 (m, 7H), 1,96 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 5,12 (c, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal. Calc. para $C_{24}H_{27}N_5O \cdot 0,5 H_2O \cdot 0,2 TEA$: C, 70,27; H, 7,25; N, 16,91. Encontrado: C, 70,08; H, 7,50; N, 17,36.

35 Ejemplo 80

N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

Ejemplo 80A

40

4-Trifluorometil-indan-1-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ej. 57B-57C, con la excepción de que se usó 2-trifluorometil-bromobenceno en lugar de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropionitrilo en Ej. 57B.

Ejemplo 80B

4-Trifluorometil-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1D, con la excepción de que se usó 4-trifluorometilindan-1-ona (Ej. 80A) en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona.

50

Ejemplo 80C

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-trifluorometil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

55

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-trifluorometil-indan-1-ilamina (Ej. 80B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 419 (M+1).

Ejemplo 80D

N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 80C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) m/z : 360,92 [M-H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,93 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 5,27 (c, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,65

65

(m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{18}H_{15}N_4OF_3$: C, 60,00; H, 4,20; N, 15,55. Encontrado: C, 59,73; H, 3,98; N, 15,24.

Ejemplo 81

5

N-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 81A

10 4-Cloro-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ej. 57D, con la excepción de que se usó 4-cloro-indan-1-ona en lugar de 2-metil-2-(1-oxoindan-5-il)-propionitrilo.

15 Ejemplo 81B

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-cloro-indan-1-ilamina (Ej. 81 A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 385 (M+1).

Ejemplo 81C

25 N-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 81B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 326,92 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,88 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 5,31 (c, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{17}H_{15}N_4OCl$: C, 62,48; H, 4,63; N, 17,14. Encontrado: C, 62,29; H, 4,41; N, 16,85.

Ejemplo 83

35 N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

Ejemplo 83A

4-trifluorometoxi-indan-1-ona

40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ej. 57B-57C, con la excepción de que se usó 2-trifluorometoxi-bromobenceno en lugar de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropionitrilo en Ej. 57B.

Ejemplo 83B

45

4-Trifluorometoxi-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en los Ejemplos 1C y 1D, con la excepción de que se usó 4-trifluorometoxi-indan-1-ona (Ej. 83A) en lugar de 5-terc-butil-1-indanona.

50

Ejemplo 83C

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-trifluorometoxi-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-trifluorometoxi-indan-1-ilamina (Ej. 83B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS(DCI) 435(M+1).

Ejemplo 83D

60

N-1H-indazol-4-il-N'-[4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 83C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z* 376,88 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,91 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 5,30 (c, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{19}H_{15}N_4O_2F_3$: C, 57,45; H, 4,02; N, 14,89.

65

Encontrado: C, 57,25; H, 3,96; N, 14,68.

Ejemplo 84

5 N-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 84A

4-Bromo-indan-1-ilamina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ej. 57D, con la excepción de que se usó 4-bromoindan-1-ona en lugar de 2-metil-2-(1-oxoindan-5-il)-propionitrilo.

Ejemplo 84B

15 Éster metílico del ácido 4-[3-(4-bromo-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-bromoindan-1-ilamina (Ej. 84A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 431 (M+1).

Ejemplo 84C

N-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-1H-indazol-4-ilurea

25 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 84B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z* 372,78 [M+H]⁺ ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,88 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 5,30 (c, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₁₇H₁₅N₄OBr: C, 55,00; H, 4,07; N, 15,09. Encontrado: C, 54,89; H, 3,81; N, 14,93.

Ejemplo 85

N-1H-indazol-4-il-N'-(4-octahidroisoquinolin-2(1H)-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

35 Ejemplo 85A

4-(Octahidro-isoquinolin-2-il)-indan-1-ilamina

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó octahidroisoquinolina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 85B

45 Éster metílico del ácido 4-[3-[4-(octahidro-isoquinolin-2-il)-indan-1-il]-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(octahidro-isoquinolin-2-il)-indan-1-ilamina (Ej. 85A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1 -dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 488 (M+1).

50 Ejemplo 85C

N-1H-indazol-4-il-N'-(4-octahidroisoquinolin-2(1H)-il-2,3-dihidro-1H-inden-1H-il)urea

55 El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 85B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/r*. 430,13 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,20-2,04 (m, 13H), 2,38-3,22 (m, 7H), 5,16 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₆H₃₁N₅O·0,5H₂O: C, 71,21; H, 7,35; N, 15,97. Encontrado: C, 71,10; H, 7,67; N, 15,95.

60 Ejemplo 86

N-[4-(cianometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

65 Ejemplo 86A

4-cianometil-indan-1-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ej. 57B-57C, con la excepción de que se usó 2-cianometil-bromobenceno en lugar de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropionitrilo en Ej. 57B.

Ejemplo 86B(1-Amino-indan-4-il)-acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 1C y 1D, con la excepción de que se usó 4-cianometil-indan-1-ona (Ej. 86A) en lugar de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 86CÉster metílico del ácido 4-[3-(4-cianometil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó (1-aminoindan-4-il)-acetonitrilo (Ej. 86B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 390 (M+1).

Ejemplo 86DN-[4-(cianometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 86 °C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 331,96 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,85 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,22 (c, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₁₉H₁₇N₅O: C, 68,87; H, 5,17; N, 21,13. Encontrado: C, 68,49; H, 4,91; N, 20,92.

Ejemplo 87N-1H-indazol-4-il-N'-(4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureaEjemplo 87A4-Metil-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ej. 57D, con la excepción de que se usó 4-metil-indan-1-ona en lugar de 2-metil-2-(1-oxoindan-5-il)-propionitrilo.

Ejemplo 87BÉster metílico del ácido 4-[3-(4-metil-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-metil-indan-1-ilamina (Ej. 87A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 365 (M+1).

Ejemplo 87CN-1H-indazol-4-il-N'-(4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 87B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 306,96 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,81 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 5,21 (c, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,05-7,24 (m, 5H), 7,67 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₁₈H₁₈N₄O: C, 70,57; H, 5,92; N, 18,29. Encontrado: C, 70,35; H, 5,80; N, 18,00.

Ejemplo 881-[(R)-5-cloro-indan-1-il]-3-(1 H-indazol-4-il)-ureaEjemplo 88A5-(R)-Cloro-indan-1-ilamina

5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina (3,13 g, 18,7 mmol), N-acetil-(D)-leucina (3,24 g, 18,7 mmol) se disolvieron en etanol a reflujo (125 ml). La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con EtOH frío. Después, el sólido se suspendió de nuevo en etanol (45 ml) y se llevó a reflujo. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron. El sólido se secó a 40 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,9 g) en forma de una sal

Ejemplo 88B

Éster metílico del ácido 4-[3-(R)5-cloro-indan-1-il]-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(R)-Cloroindan-1-ilamina (Ej. 88A) en forma de una base libre en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 385 (M+1).

Ejemplo 88C

1-[(R)-5-cloro-indan-1-il]-3-(1H-indazo-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 88B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). $[\alpha]_D^{20}$: +33,2° (c: 1,0,1:1 MeOH:DMSO) MS (ESI) *m/z*. 327,02 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,85 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 5,17 (c, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₁₇H₁₅N₄OCl: C, 62,48; H, 4,63; N, 17,14. Encontrado: C, 62,57; H, 4,52; N, 17,17.

Ejemplo 90

1-[5-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea

Ejemplo 90A

5-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó tiomorfolina 1,1-dioxano en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 90B

Éster metílico del ácido 4-[3-[5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-indan-1-il]-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-indan-1-ilamina (Ej. 90A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1 -dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 484 (M+1).

Ejemplo 90C

1-[5-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 90B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*. 425,91 [H+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,82 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,11 (s, 4H), 3,75 (s, 4H), 5,10 (c, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,97 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₁H₂₃N₅O₃S·0,6H₂O·0,4Ni: C, 54,87; H, 5,31; N, 15,23. Encontrado: C, 54,85; H, 5,32; N, 15,48.

Ejemplo 91

1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-morfolin-4-il-indan-1-il)-urea

Ejemplo 91A

4-Morfolin-4-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó morfolina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 91B

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-morfolin-4-il-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-morfolin-4-il-indan-1-ilamina (Ej. 91A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 436 (M+1).

Ejemplo 91C1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-morfolin-4-il-indan-1-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 91B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 377,91 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,79 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 5,16 (c, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 (c, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₁H₂₃N₅O₂: C, 66,83; H, 6,14; N, 18,55. Encontrado: C, 66,63; H, 5,99; N, 18,29.

Ejemplo 921-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-indan-1-il)-ureaEjemplo 92A4-[1,4]Oxazepan-4-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó [1,4] oxazepan en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 92BÉster metílico del ácido 4-[3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 3-[1,4]oxazapan-4-il-indan-1-ilamina (Ej. 92A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 450 (M+1).

Ejemplo 92C1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-indan-1-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 92B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z* 392,12 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,76 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 5,13 (c, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₂₅N₅O₂·0,26MeOH: C, 66,87; H, 6,56; N, 17,52. Encontrado: C, 67,06; H, 6,32; N, 17,11.

Ejemplo 931-[4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-ureaEjemplo 93A4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 2,6-dimetil-morfolina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 93BÉster metílico del ácido 4-{3-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-indan-1-ilamina (Ej. 93A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 463 (M+1).

Ejemplo 93C

1-[4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-indan-1-il]-3-(1H-indaol-4-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 93B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 406,18 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,13 (t, 5H), 1,26 (dd, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,24 (t, 1H), 2,39 (t, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,72 & 4,05 (par de m, 2H), 5,16 (c, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₇N₅O₂: C, 68,13; H, 6,71; N, 17,27. Encontrado: C, 68,28; H, 6,71; N, 16,98,

Ejemplo 941-(1H-Indazol-4-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-indan-1-il]-ureaEjemplo 94A4-(4-Metil-piperazin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 1-metil-piperazina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 94BÉster metílico del ácido 4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-indan-1-il]-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(4-metil-piperazin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 94A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 449 (M+1).

Ejemplo 941-(1H-Indazol-4-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-indan-1-il]-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 94B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 391,13 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,78 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,89 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 5,16 (c, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₆N₆O·0,8H₂O·1,2MeOH: C, 62,85; H, 7,37; N, 18,96. Encontrado: C, 62,73; H, 7,48; N, 18,91,

Ejemplo 951-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-piridin-3-il-indan-1-il)-ureaEjemplo 95AO-metil-oxima de 4-piridin-3-il-indan-1-ona

Se añadió O-metiloxima de 4-bromoindan-1-ona (720 mg, 3,0 mmol) a una mezcla de ácido piridin-3-borónico (406 mg, 3,3 mmol), carbonato sódico (477 mg, 4,5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (122 mg, 0,15 mmol) en 7:2:3 DME: EtOH:H₂O (15 ml). La mezcla agitada se calentó a 160 °C durante 3 minutos en el microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y después gel de sílice con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar un aceite de color pardo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato al 70% de etilo en hexano. Se obtuvo O-metiloxima de 4-piridin-3-il-indan-1-ona (667 mg, 93%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 239,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 2,81 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,48-7,51 (par de dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,94-7,97 (par de dd, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Ejemplo 95B4-Piridin-3-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 1D, con la excepción de que se usó O-metil-oxima de 4-piridin-3-il-indan-1-ona en lugar de O-metiloxima de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 95CEster metílico del ácido 4-[3-(4-piridin-3-il-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-Piridin-3-ilindan-1-ilamina (Ej. 95B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 428 (M+1).

Ejemplo 95

1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-piridin-3-il-indan-1-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 95C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) m/z : 370,07 [M+M]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 1,84 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 5,30 (c, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,50-7,53 (par de dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,92 (dt, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (dd, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₁₉N₅O: C, 71,53; H, 5,18; N, 18,96. Encontrado: C, 71,27; H, 5,21; N, 18,90.

Ejemplo 96

1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-piridin-4-il-indan-1-il)-urea

Ejemplo 96A

O-metil-oxima de 4-piridin-4-il-indan-1-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95A, con la excepción de que se usó ácido piridin-3-borónico en lugar de ácido piridin-3-borónico.

Ejemplo 96B

4-Piridin-4-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 1D, con la excepción de que se usó O-metiloxima de 4-piridin-4-il-indan-1-ona en lugar de O-metiloxima de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 96C

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-piridin-4-il-indan-1-il)-ureido]-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-piridin-4-il-indan-1-ilamina (Ej. 96B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 428 (M+1).

Ejemplo 96

1-(H-Indazol-4-il)-3-(4-piridin-4-il-indan-1-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 96C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) m/z : 370,00 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 1,84 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 5,28 (q, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,52 (dd, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,66 (m, 3H), 13,01 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₁₉N₅O: C, 71,53; H, 5,18; N, 18,96. Encontrado: C, 71,22; H, 5,07; N, 18,79.

Ejemplo 97

1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-piridin-2-il-indan-1-il)-urea

Ejemplo 97A

O-metil-oxima de 4-piridin-2-il-indan-1-ona

Se añadió bromuro de 2-piridinio (10 ml, 5 mmol, 0,5 M en TH F) a O-metil-oxima de 4-bromoindan-1-ona (600 mg, 2,5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución en agitación se calentó a 120 °C durante 10 minutos en el microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y después gel de sílice con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar un aceite de color pardo y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-40% en hexano. Se obtuvo O-metiloxima de 4-piridin-2-ilindan-1-ona (326 mg, 55%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (DCI/NH₄g) m/z : 239,09 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 2,82 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,36-7,38 (par de dd, 1H), 7,43 (t,

1H), 7,64 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,75 (dt, 1H), 7,91 (td, 1H), 8,68-8,69 (par de dd, 1H).

Ejemplo 97B

5 4-Piridin-2-il-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 1D, con la excepción de que se usó O-metil-oxima de 4-piridin-2-il-indan-1-ona en lugar de O-metiloxima de 5-*terc*-butil-1-indanona.

Ejemplo 97C

10

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-piridin-2-il-indan-1-il)-ureido]-1-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-piridin-2-il-indan-1-ilamina (Ej. 97B) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 428 (M+1).

15

Ejemplo 97

1-(1H-Indazol-4-il)-3-(4-piridin-2-il-indan-1-il)-urea

20

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 97C de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 370,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 1,83 (m, 1 H), 2,47 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 5,29 (c, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,70 (dt, 1H), 7,91 (td, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,69-8,70 (par de dd, 1H), 13,01 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₁₉N₅O·0,16H₂O: C, 70,97; H, 5,23; N, 18,81. Encontrado: C, 70,93; H, 5,21; N, 18,91.

25

Ejemplo 98

1-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-3-(1-H-indazol-4-il)-urea

30

Ejemplo 98A

4-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 4-fluoro-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 98B

40

Éster metílico del ácido 4-{3-[4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 98A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 452 (M+1).

45

Ejemplo 98C

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 98B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 394,08 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 1,75-2,08 (m, 5H), 2,45 (m, 1H), 2,74-3,14 (m, 6H), 4,76-4,92 (par de 7,1 H), 5,19 (c, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₂₄N₅OF·0,38H₂O: C, 66,01; H, 6,23; N, 17,49. Encontrado: C, 66,10; H, 6,54; N, 17,22.

50

Ejemplo 99

55

1-[4-(3-Fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea

Ejemplo 99A

60

4-(3-Fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 3-fluoro-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

65

Ejemplo 99B

Éster metílico del ácido 4-{3-[4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 99A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 452 (M+1).

Ejemplo 99C1-[4-(3-Fluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 99B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 394,11 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,62-1,98 (m, 5H), 2,44 (m, 1H), 2,73-3,03 (m, 5H), 3,11 (m, 1H), 4,72-4,88 (par de m, 1H), 5,19 (c, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 12,99 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₂₄N₅O₂·0,18H₂O: C, 66,61; H, 6,19; N, 17,65. Encontrado: C, 66,66; H, 6,61; N, 17,51.

Ejemplo 1001-[4-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-ureaEjemplo 100A4-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 3,3-difluoro-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 100BÉster metílico del ácido 4-{3-[4-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 100A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 470 (M+1).

Ejemplo 100C1-[4-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 100B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) *m/z*: 412,04 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,82 (m, 3H), 2,04 (7,2H), 2,46 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,19 (t, 1H), 3,29 (t, 1H), 5,20 (c, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,19 (c, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para C₂₂H₂₃N₅O₂·0,98H₂O: C, 61,58; H, 5,86; N, 16,32. Encontrado: C, 61,63; H, 5,32; N, 15,95.

Ejemplo 1011-[4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-ureaEjemplo 101A4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en Ejemplos 56B-56C, con la excepción de que se usó 4,4-difluoro-piperidina en lugar de piperidina en Ej. 56B.

Ejemplo 101BÉster metílico del ácido 4-{3-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-ureido}-indazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 36I, con la excepción de que se usó 4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-ilamina (Ej. 101 A) en lugar de 5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-indan-1-ilamina. MS (DCI) 470 (M+1).

Ejemplo 101C

1-[4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-indan-1-il]-3-(1H-indazol-4-il)-urea

El compuesto del título se preparó a partir el compuesto del Ej. 101B de acuerdo con el procedimiento de desprotección, usando NaOH 5 M en metanol (ejemplo 9). MS (ESI) m/z . 412,04 $[M+H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,80 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 2,46 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 5,20 (c, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (c, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 13,00 (s, 1H). Anal Calc. para $C_{22}H_{23}N_5OF_2$: C, 64,22; H, 5,63; N, 17,02. Encontrado: C, 64,49; H, 5,50; N, 16,72.

(5) Determinación de la Actividad Biológica(a) Datos *In Vitro* - Determinación de las Potencias de Inhibición

El medio Eagle modificado por Dulbecco (D-MEM) (con 4,5 mg/ml de glucosa) y el suero bovino fetal se obtuvieron de Hyclone Laboratories, Inc. (Logan, Utah). La solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (D-PBS) (con 1 mg/ml de glucosa y 3,6 mg/l de piruvato de Na, sin rojo fenol), la L-glutamina, la higromicina B y la Lipofectamine™ se obtuvieron de Life Technologies (Grand Island, NY). El sulfato G418 se obtuvo de Calbiochem-Novabiochem Corp (San Diego, CA). La capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) se obtuvo de Sigma-Aldrich, Co. (St. Louis, MO). El fluo-4 AM (N-[4-[6-[(acetiloxi)metoxi]-2,7-difluoro-3-oxo-3H-xanten-9-il]-2-[2-[bis[2-[(acetiloxi)metoxi]-2-oxietil]amino]-5-metilfenoxi]etoxi]fenil]-N-[2-[(acetiloxi)metoxi]-2-oxietil]-glicina, (éster de acetiloxi)metilo) se adquirió de Molecular Probes (Eugene, OR).

Los ADNc para el receptor VR1 humano se asilaron por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) de poli A+ARN de intestino delgado humano proporcionado por Clontech (Palo Alto, CA) usando cebadores diseñados circundantes a los codones de inicio y terminación idénticos a las secuencias publicadas (Hayes et al. Pain Vol. 88 páginas 205-215, 2000). Los productos de la PCR del ADNc resultantes se subclonaron en el vector de expresión de mamíferos pCIneo (Promega) y se secuenciaron completamente usando reactivos terminadores con colorante fluorescente (Prism, Perkin-Elmer Applied Biosystems Division) y un secuenciador de ADN modelo de Perkin-Elmer Applied Biosystem o un analizador genético modelo 310. Los plásmidos de expresión que codifican el ADNc del hVR1 se transfirieron individualmente en células de astrocitoma humano 1321N1 usando Lipofectamine™. Cuarenta y ocho horas después de transfección, las células resistentes a neomicina se seleccionaron con medio de cultivo que contenía geneticina 800 μ g/ml (Gibco BRL). Las colonias individuales supervivientes se aislaron y exploraron para determinar la actividad del receptor VR1. Las células que expresan los receptores VR1 homoméricos recombinantes se mantuvieron a 37 °C en D-MEM que contenía L-glutamina 4 mM, G418 300 μ g/ml (Cal-biochem) y suero bovino fetal al 10% en una atmósfera humedecida con CO_2 al 5%.

La actividad funcional de los compuestos en el receptor VR1 se determinó con un ensayo de afluencia de Ca^{2+} y medición de los niveles de Ca^{2+} intracelular ($[Ca^{2+}]_i$). Todos los compuestos se ensayaron sobre un intervalo de concentración semilogarítmico de 11 puntos. Las soluciones del compuesto se prepararon en D-PBS (4 x concentración final) y se diluyeron en serie a través de placas de cultivo de tejido de fondo en V de 96 pocillos usando una estación de trabajo automatizada robótica Biomek 2000 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA). También se preparó una solución de capsaicina agonista de VR1 0,2 μ M en D-PBS. Como indicador de los niveles relativos de $[Ca^{2+}]_i$ se usó el colorante quelante de Ca^{2+} fluorescente, fluo-4, en un formato de 96 pocillos, usando un lector de placas de formación de imágenes mediante láser fluorescente (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las células se cultivaron hasta confluencia en placas de cultivo de tejido de pared oscura de 96 pocillos. Después, antes del ensayo, las placas se cargaron con 100 μ l por pocillo de fluo-4 AM (2 μ M, en D-PBS) durante 1-2 horas a 23 °C. El lavado de las células se realizó para eliminar el fluo-4 AM extracelular (2 x 1 ml de D-PBS por pocillo), y después de esto, las placas se colocaron en la cámara lectora del instrumento FLIPR. A las células se añadieron 50 μ l de la solución del compuesto a la señal de tiempo de 10 segundos del desarrollo experimental. Después, tras un tiempo de propagación de 3 minutos, se añadieron a la solución 50 μ l de capsaicina a la señal de tiempo de 190 segundos (concentración final 0,05 μ M) (volumen final = 200 μ l) para estimular al receptor VR1. La duración de tiempo del desarrollo experimental fue de 240 segundos. Las lecturas de fluorescencia se realizaron a intervalos de 1 a 5 segundos durante el ciclo del desarrollo experimental. El aumento máximo en unidades relativas de fluorescencia (línea basal negativa) se calculó desde la señal de tiempo de 190 segundos hasta el final del desarrollo experimental y se expresó como un porcentaje de la respuesta (control) de capsaicina 0,05 μ M. Los ajustes de curva de los datos se resolvieron usando una ecuación Hill logística de cuatro parámetros en GraphPad Prism® (programa informático GraphPad, Inc., San Diego, CA), y se calcularon los valores CI_{50} .

Se encontró que los compuestos de la presente invención eran antagonistas del receptor vaniloide del subtipo 1 (VR1) con valores CI_{50} de aproximadamente 2200 nM de aproximadamente 1,0 nM. En un intervalo preferido, los compuestos ensayados tenían valores CI_{50} de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 1,0 nM.

(b) Datos *In Vivo* - Determinación del Efecto Antinociceptivo

Los experimentos se realizaron en 400 ratones 129J macho adultos (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME), que pesaban de 20-25 g y se usaron ratas Sprague-Dawley macho (Charles River, Wilmington, MA) que pesaban 200-

300 gramos. Los animales se mantuvieron en un vivario, mantenido a 22 °C, con un ciclo de luz-oscuridad alternante de 12 horas con alimento y agua disponible a discreción. Todos los experimentos se realizaron durante el ciclo de luz. Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos separados de 6 animales cada uno. Cada animal se usó en un sólo experimento y se sacrificó inmediatamente después de acabar el experimento. Todos los procedimientos de manipulación de los animales y experimentales se aprobaron por el Comité IACUC.

El ensayo antinociceptivo usado era una modificación del ensayo de constricción abdominal descrito en Collier, et al., Br. J. Pharmacol Chemother. Vol. 32 páginas 295-310 (1968). Cada animal recibió una inyección intraperitoneal (i.p.) de 0,3 ml de ácido acético al 0,6% en solución salina normal para provocar contorsiones. Los animales se colocaron individualmente en cilindros transparentes para la observación y cuantificación de la constricción abdominal. La constricción abdominal se definió como una constricción moderada y alargamiento pasando caudalmente a lo largo de la pared abdominal, acompañado por una ligera contorsión del tronco y seguido por extensión bilateral de las extremidades posteriores. El número total de constricciones abdominales se registró de 5 a 20 minutos después de la inyección con ácido acético. Los valores DE₅₀ se determinaron basándose en la inyección i.p.

En otro ensayo antinociceptivo usado era un ensayo de hiperalgesia térmica inducida por adyuvante completo de Freund completo (CFA) descrito en Pircio et al. Eur J Pharmacol. Vol. 31 (2) páginas 207-215 (1975). La hiperalgesia inflamatoria crónica se indujo en un grupo de ratas después de la inyección de adyuvante completo de Freund (CFA, 50%, 150 µl) en la superficie plantar de la pata trasera derecha 48 horas antes del ensayo. Los umbrales nociceptivos térmicos se midieron en tres grupos de ratas diferentes. Los valores DE₅₀ se determinaron basándose en la administración oral.

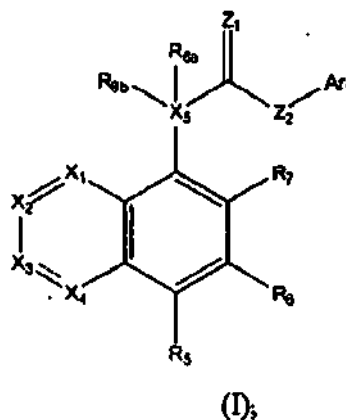
Se encontró que los compuestos de la presente invención ensayados tenían efectos antinociceptivos con valores DE₅₀ de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg.

Los datos *in vitro* e *in vivo* demuestran que los compuestos de la presente invención antagonizan al receptor VR1 y son útiles para el tratamiento del dolor.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para mejorar o prevenir trastornos adicionales tales como, pero sin limitación, hiperalgesia térmica inflamatoria, hiperactividad de la vejiga e incontinencia urinaria como describen Nolano, M. et al., Pain Vol. 91 página 135); Caterina, M. J. y Julius, D., Annu. Rev. Neurosci. Vol. 24, páginas 487-517 (2001); Caterina, M.J. et al., Science Vol. 288 páginas 306-313 (2000); Caterina, M.J. et al., Nature Vol. 389 páginas 816-824 (1997); Fowler, C. Urology Vol. 55 página 60 (2000); y Davis, J. et al., Nature Vol. 405 páginas 183-187 (2000).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
- está ausente o un enlace sencillo;

X₁ es CR₁;

X₂ es N o CR₂;

X₃ es N, NR₃ o CR₃;

X₄ es un enlace o CR₄;

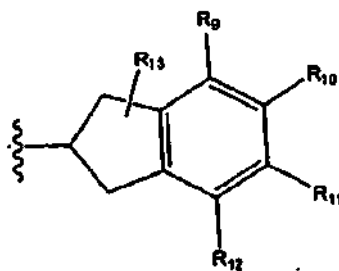
X₅ es N;

con la condición de que al menos uno de X₂ y X₃ sea N;

Z₁ es O;

Z₂ es NH;

Ar₁ es



cada uno de R₁, R₃, R₅, R₆, R₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxi-alcoxi, alquiloalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquylcarbonilo, alquylcarbonilalquilo, alquylcarboniloxi, alquiltio, alquino, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquylalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxi, hidroxi-alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_A-Z_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_AZ_BN) sulfonilo;

cada uno de R₂ y R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquylcarbonilo, alquylcarbonilalquilo, alquylcarboniloxi, alquiltio, alquino, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquylalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxi, hidroxi-alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_A-Z_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)alquylcarbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo, (Z_AZ_BN)sulfonilo, (Z_AZ_BN)C(=NH)-, (Z_AZ_BN)C(=NCN)NH- y (Z_AZ_BN)C(=NH)NH-;

R_{8a} es hidrógeno o alquilo;

R_{8b} está ausente;

R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxi-alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquylcarbonilo, alquylcarbonilalquilo, alquylcarboniloxi, alquiltio, alquino, arilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxi, hidroxi-alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_A-Z_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_A-Z_BN)sulfonilo, en el que cada uno de Z_A y Z_B es independientemente hidrógeno, alquilo, alquylcarbonilo, formilo, arilo o arilalquilo, con la condición de que al menos uno de R₉, R₁₀, R₁₁ o R₁₂ sea distinto de hidrógeno, o R₁₀ y R₁₁ tomados junto con los átomos a los que

están unidos formen un cicloalquilo, cicloalquenilo o anillo heterociclo;
 R_{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo y halógeno;
 R_A es hidrógeno o alquilo; y
 R_B es alquilo, arilo o arilalquilo.

5

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- es un enlace sencillo;

Ar_1 es CR_3 ;

10 X_4 es CR_4 ;

X_3 es N;

R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno;

al menos uno de R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, cianoalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y heterociclo; y

15 R_2 es hidrógeno o alquilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- está ausente;

20 X_1 es CR_1 ;

X_2 es N;

X_3 es NR_3 ;

X_4 es un enlace;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno y hidroxialquilo; y

25 R_3 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- está ausente;

30 X_1 es CR_1 ;

X_2 es N;

X_3 es NR_3 ;

X_4 es un enlace;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo;

35 R_3 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno; y

al menos uno de R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, cianoalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y heterociclo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

40

- está ausente;

X_1 es CR_1 ;

X_2 es N;

X_3 es NR_3 ;

45 X_4 es un enlace;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo;

R_3 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y

al menos uno de R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cianoalquilo, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi.

50

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- está ausente;

X_1 es CR_1 ;

55 X_2 es N;

X_3 es NR_3 ;

X_4 es un enlace;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxicarbonilo, alquilo y alquilcarbonilo;

60 R_5 , R_6 , R_7 y R_{8a} son hidrógeno; y

al menos uno de R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cianoalquilo, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

65

- está ausente;

- X_1 es CR_1 ;
 X_2 es N;
 X_3 es NR_3 ;
 X_4 es un enlace;
 5 R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo;
 R_3, R_5, R_6, R_7 y R_{8a} son hidrógeno; y
 al menos uno de R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es heterociclo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 10 - está ausente;
 X_1 es CR_1 ;
 X_2 es N;
 X_3 es NR_3 ;
 15 X_4 es un enlace;
 R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo;
 R_3, R_5, R_6, R_7 y R_{8a} son hidrógeno; y
 al menos uno de R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en azabicyclooctilo,
 20 azabicycloheptilo, isoquinolinilo, morfolinilo, oxazepanilo, piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o
 hexahidro-1H-azepinilo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1 -(5-*terc*-butil-indan-2-il)-3-(1H-indazol-4-il)-urea.
- 25 10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado el grupo que consiste en dolor, hiperactividad de vejiga, incontinencia urinaria e hiperalgesia térmica inflamatoria, mediante la inhibición del receptor valinoide subtipo 1 en un mamífero, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.
- 30 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno es dolor.

CALORIMETRÍA DE EXPLORACIÓN DIFERENCIA (DSC) PARA
N-[(1R)-5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea AMORFA (EJEMPLO 13A)

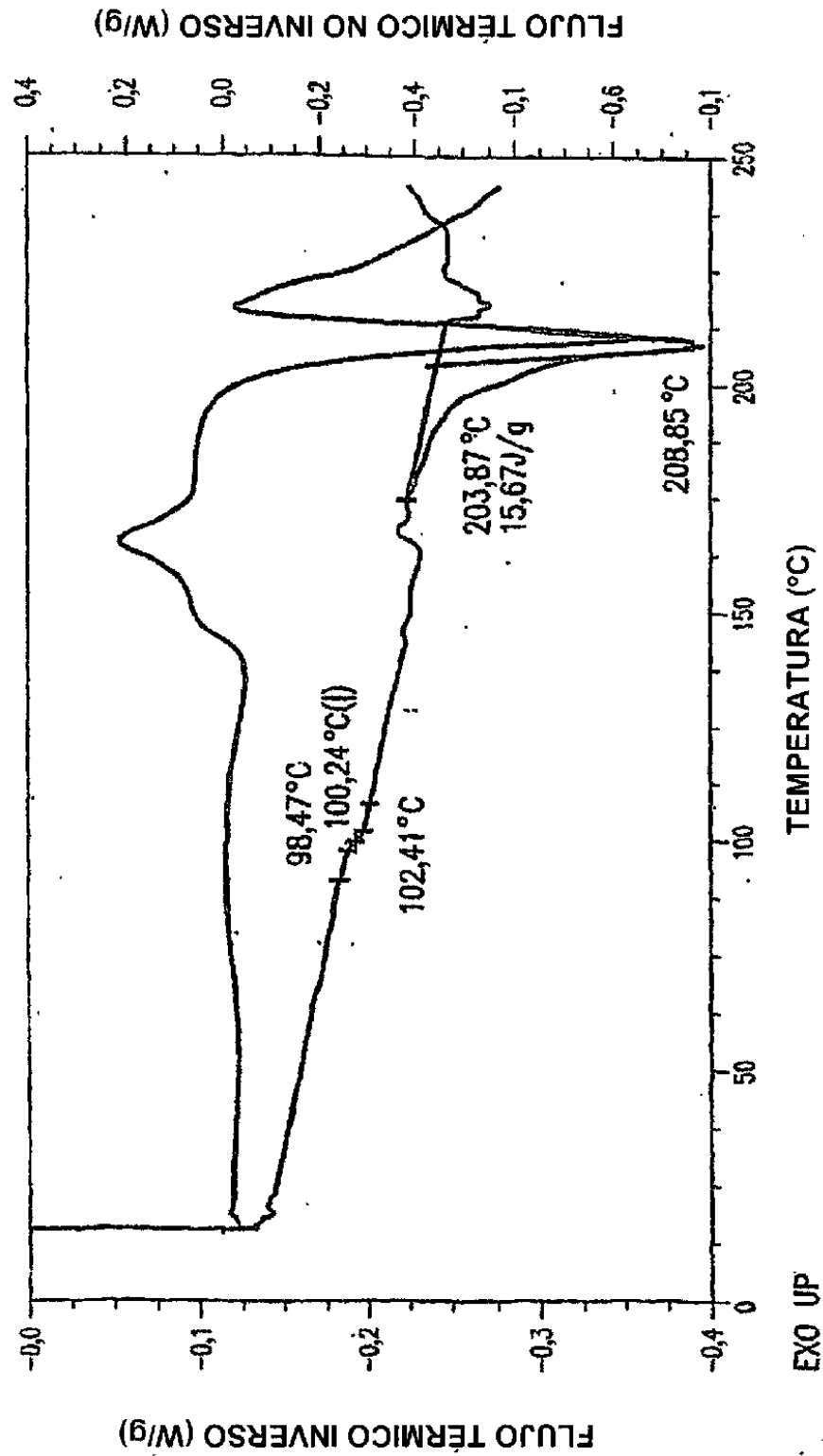


FIG.1

DIFRACCIÓN DE RAYOS X (XRD) PARA
N-[(1R)-5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea AMORFA (EJEMPLO 13A)

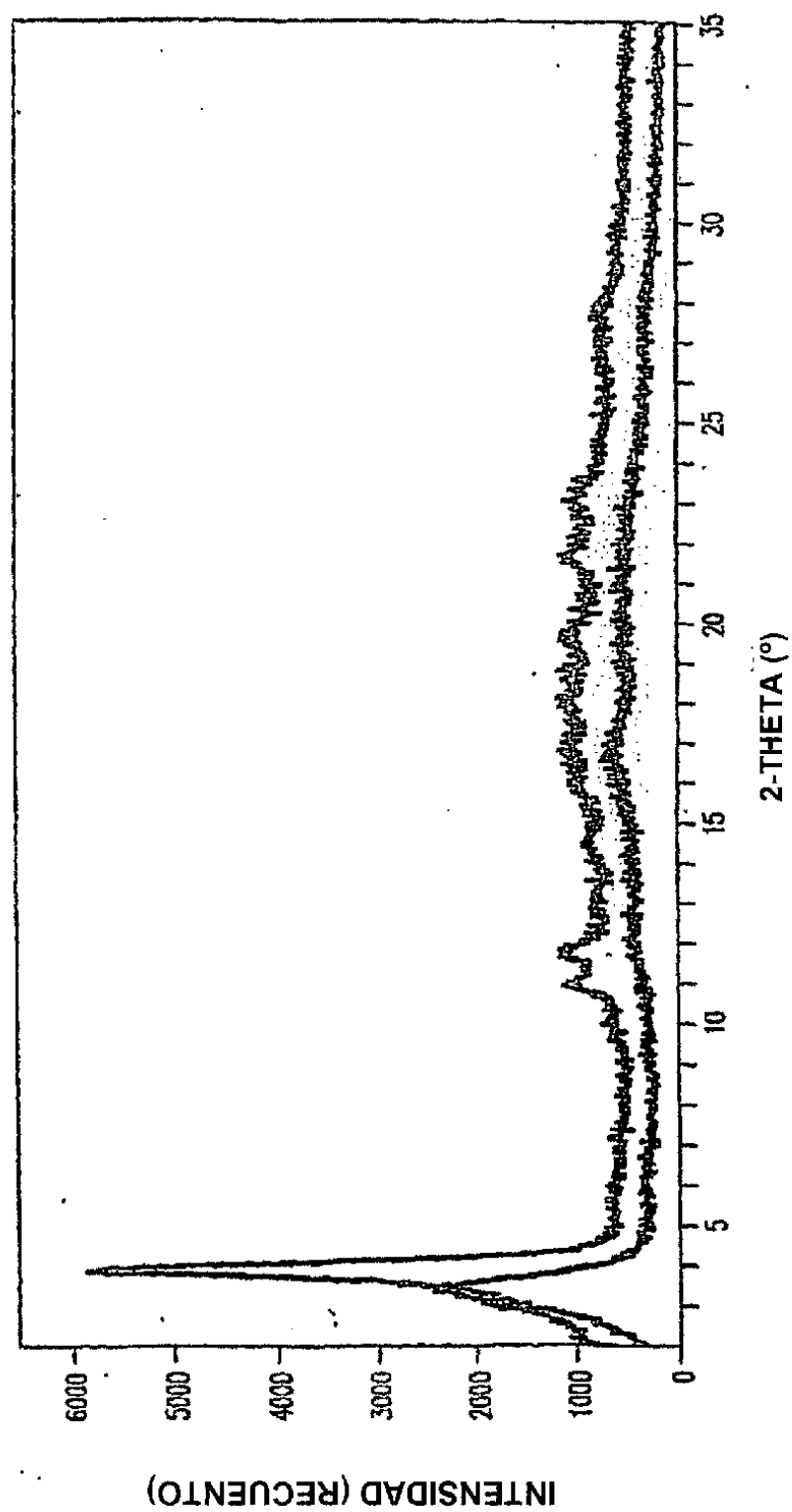


FIG.2

CALORIMETRÍA DE EXPLORACIÓN DIFERENCIAL (DSC) PARA
clorhidrato de N-[(1R)-5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea (EJEMPLO 13B)

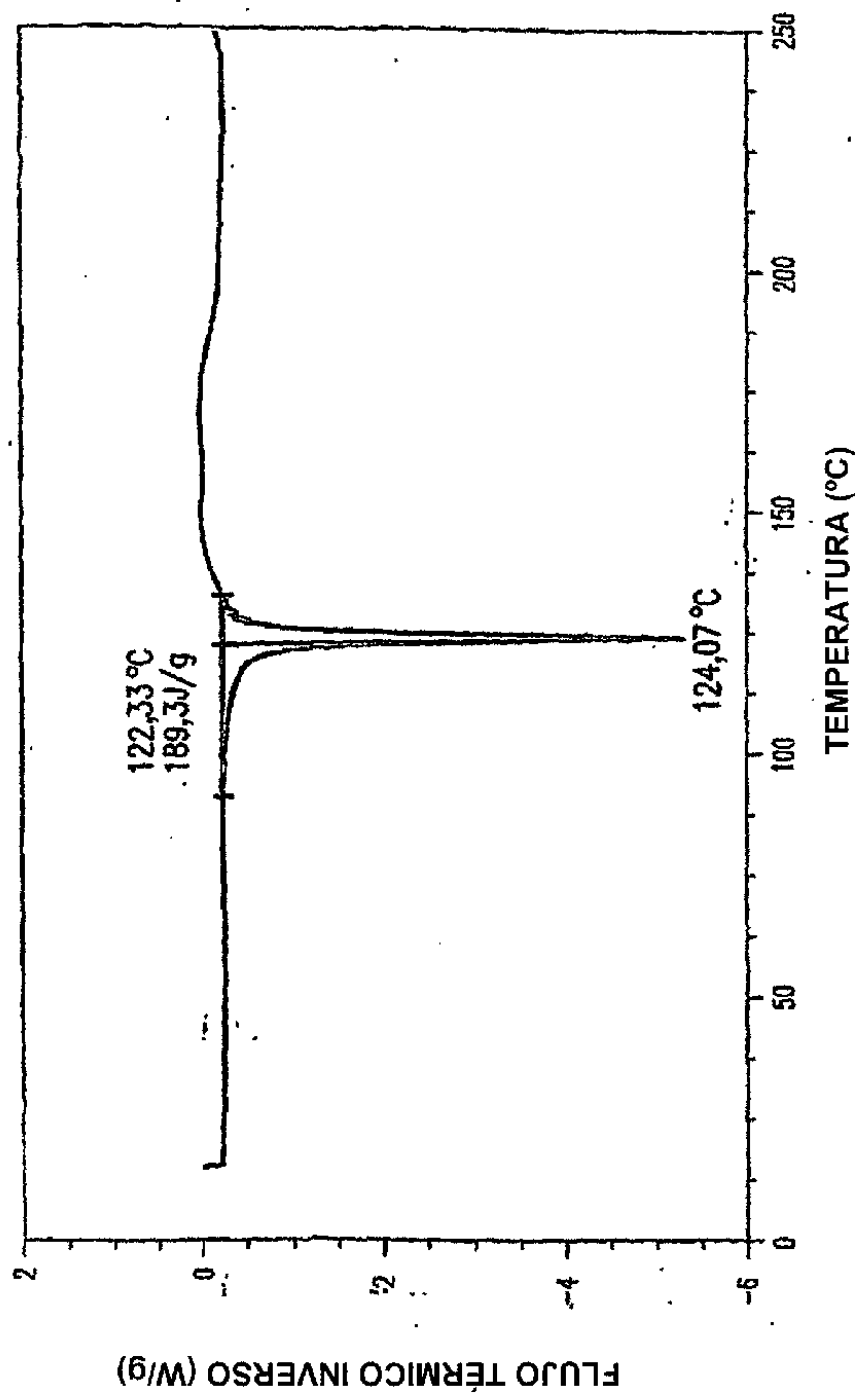


FIG.3

DIFRACCIÓN DE RAYOS X (XRD) PARA
clorhidrato de N-[(1R)-5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea (EJEMPLO 13B)

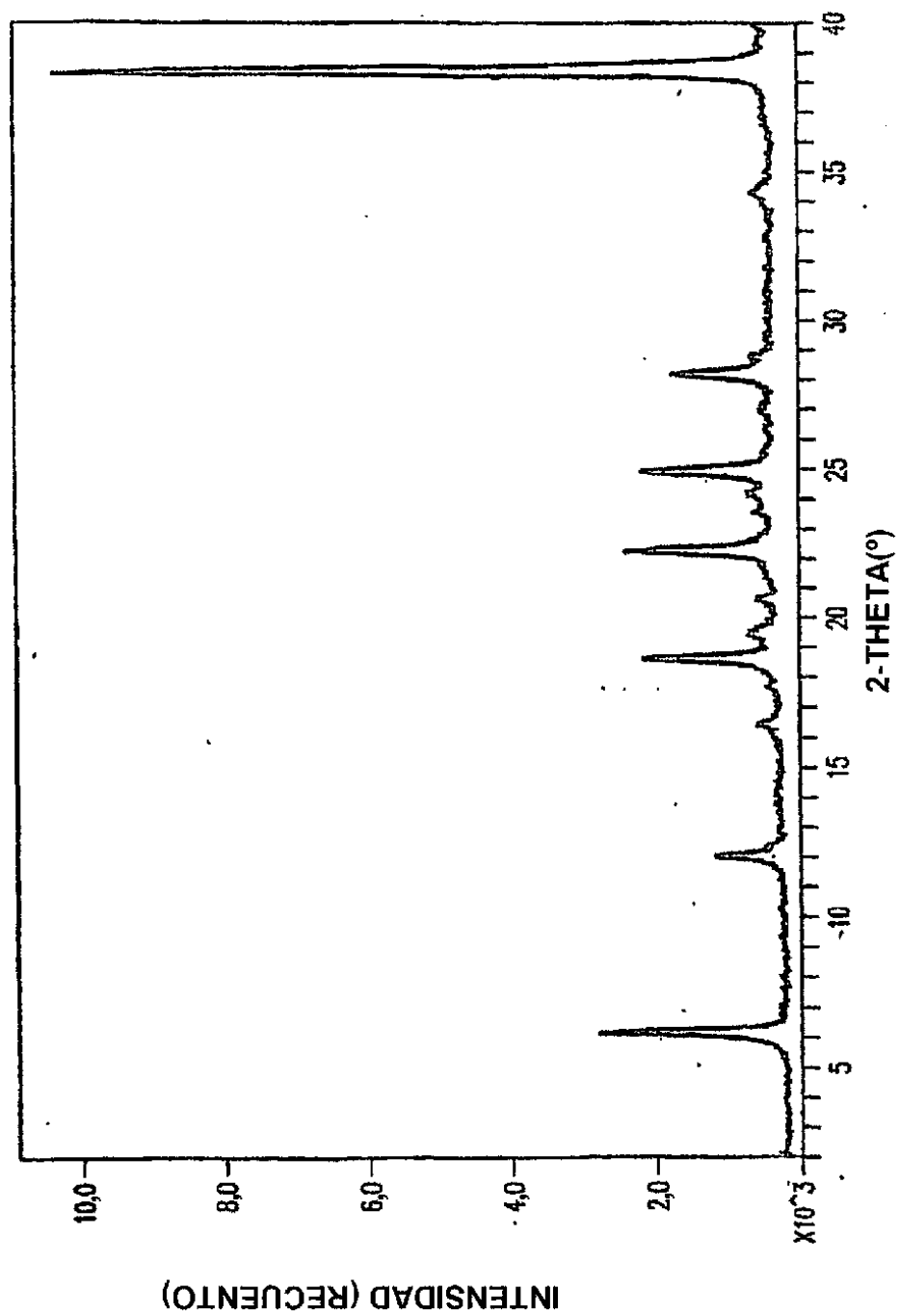


FIG.4

CALORIMETRÍA DE EXPLORACIÓN DIFERENCIAL (DSC) PARA
tosilato de N-[(1R)-5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea (EJEMPLO 13C)

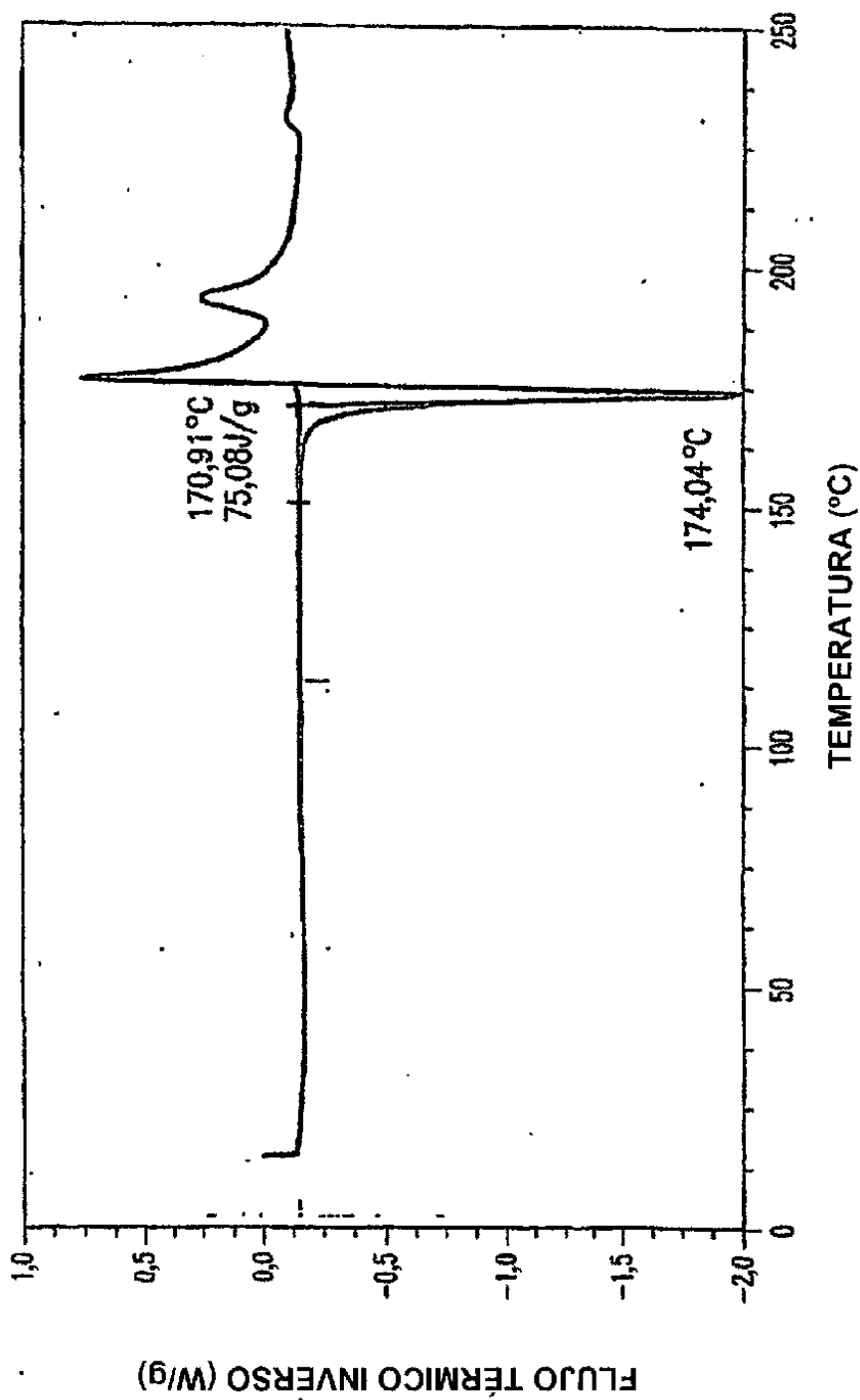


FIG.5

DIFRACCIÓN DE RAYOS X (XRD) PARA
tosilato de N-[(1R)-5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea (EJEMPLO 13C)

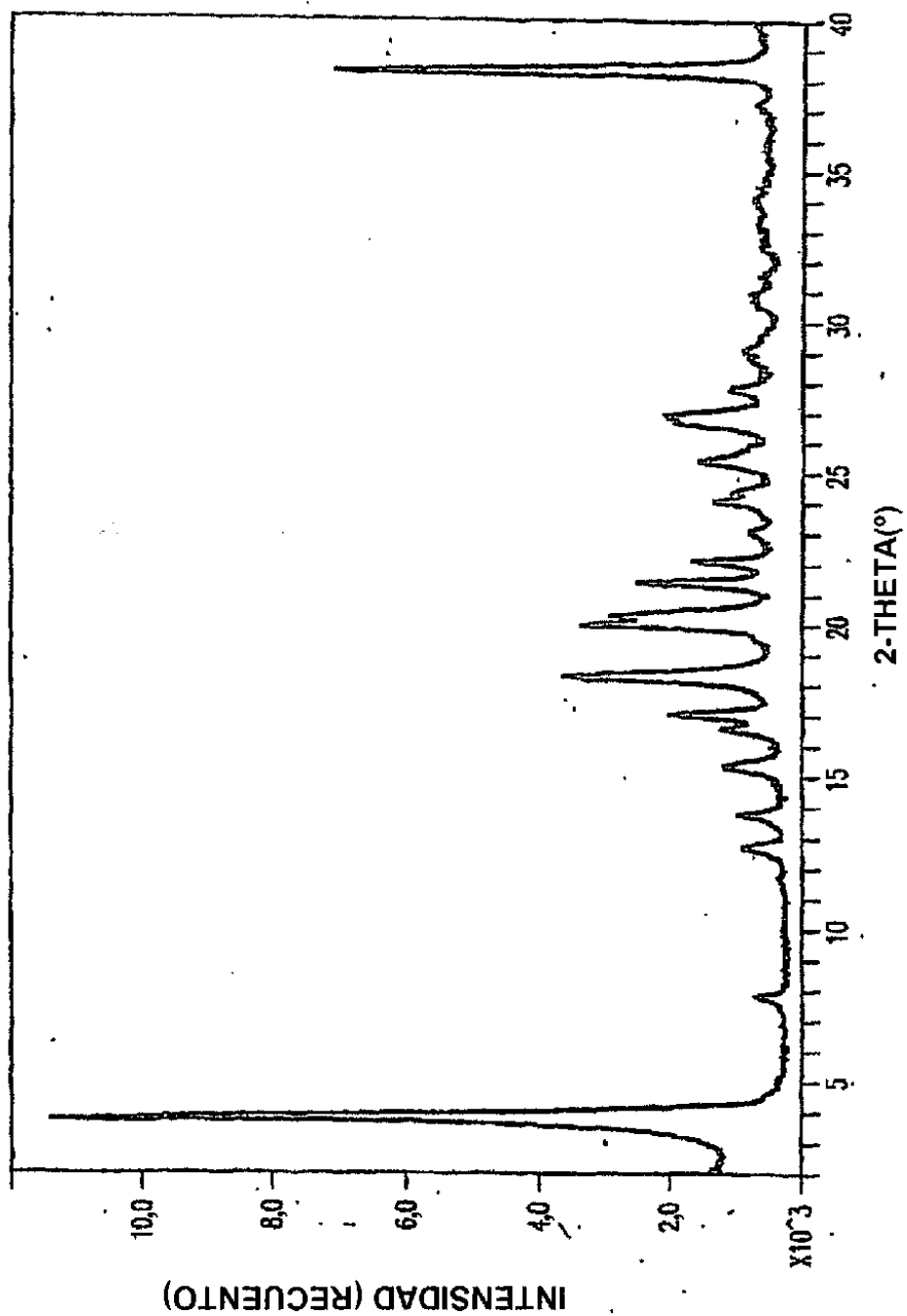


FIG.6

CALORIMETRÍA DE EXPLORACIÓN DIFERENCIAL (DSC) PARA
bencenosulfonato de N-[(1R)-5-terc-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-N'-1H-indazol-4-ilurea (EJEMPLO 13D)

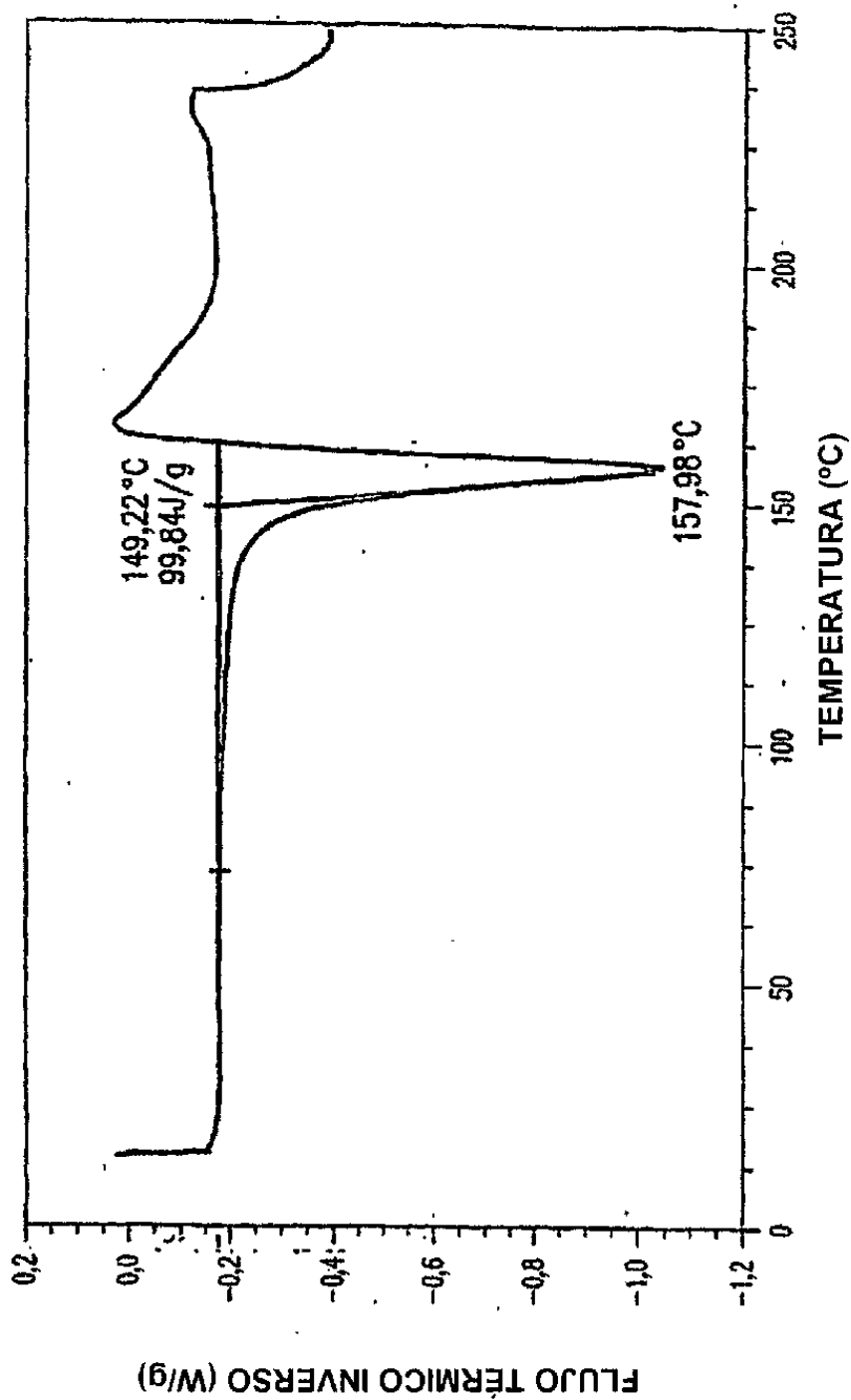


FIG.7

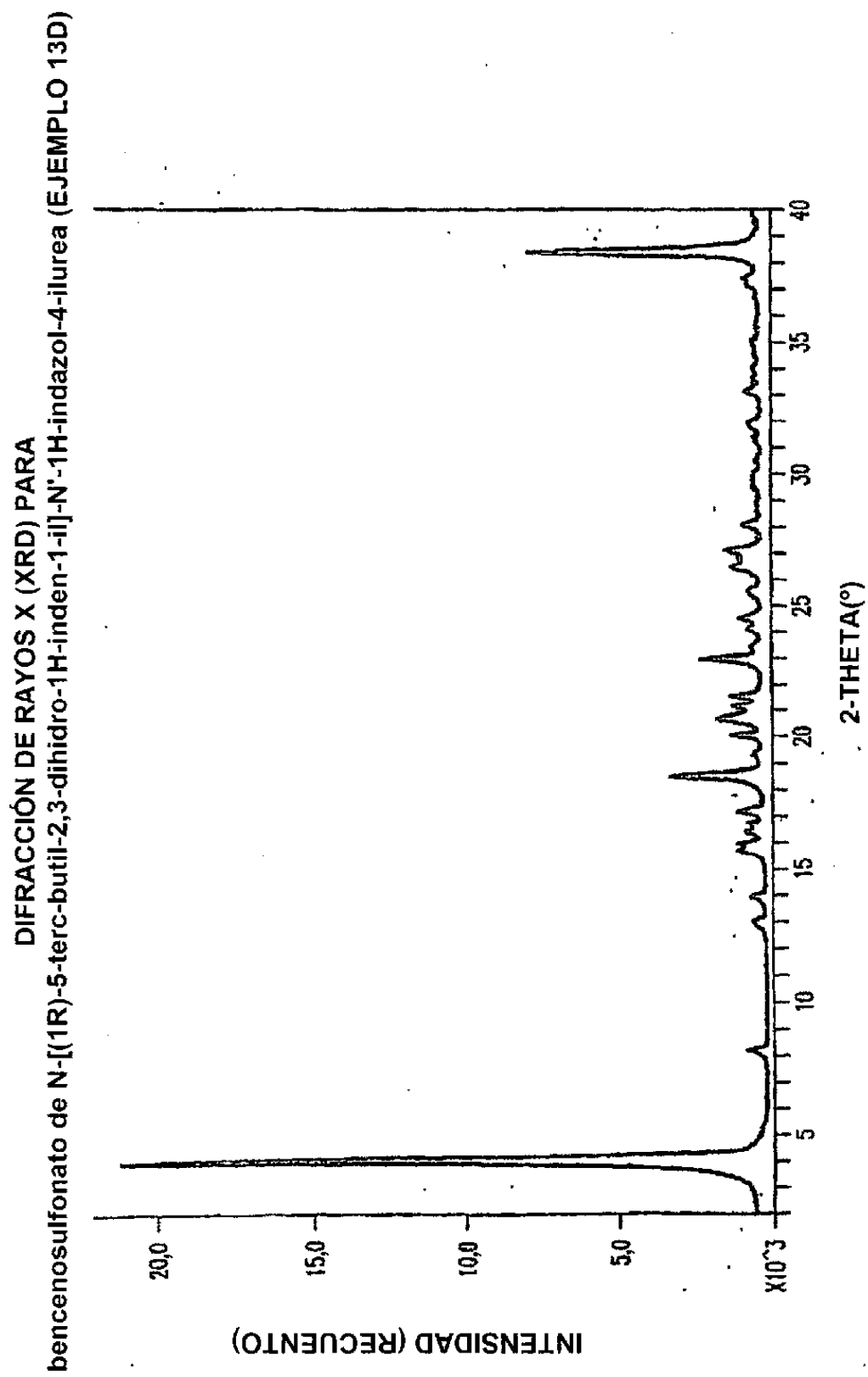


FIG.8