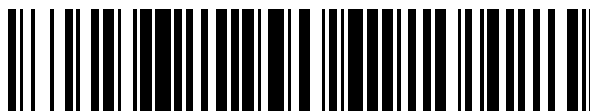


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 568**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04771301 .1**
96 Fecha de presentación: **30.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1652842**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

54 Título: **Derivados de indazol**

30 Prioridad:
30.07.2003 JP 2003203508

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.07.2012

73 Titular/es:
KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.
1-6-1, OHTEMACHI, CHIYODA-KU
TOKYO, JP

72 Inventor/es:
OHTA, Yoshihisa;
KANAI, Fumihiko;
NARA, Shinji;
KANDA, Yutaka;
UMEHARA, Hiroshi;
SHIOTSU, Yukimasa;
NAOE, Tomoki;
KIYOI, Hitoshi;
KAWASHIMA, Keiko;
ANDO, Hiromi y
MIYAMA, Motoki

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 384 568 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indazol.

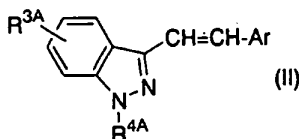
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de indazol o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que presentan actividades antitumorales o similares.

10 **Antecedentes de la técnica**

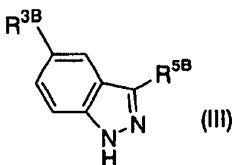
A modo de derivados de indazol, son conocidos diversos compuestos [solicitud publicada de patente japonesa no examinada (Kokai) n° 32059/1990, documentos WO 01/53268, 02/10137 y Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii vol. 7, páginas 957 a 959, 1978].

15 En la solicitud publicada de patente japonesa no examinada (Kokai) n° 32059/1990, son divulgados los compuestos representados por la fórmula (II):



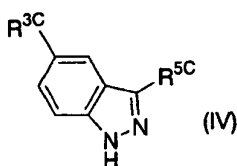
20 {en la que R^{3A} representa un átomo de hidrógeno, nitro, NR^{3A1}R^{3A2} [en la que R^{3A1} y R^{3A2} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido (el número de carbonos en el alquilo inferior es de entre 1 y 6), alcanoilo inferior (el número de carbonos en el alcanoilo inferior es de entre 1 y 6) o similar] o similar, R^{4A} representa un átomo de hidrógeno o similar, Ar representa piridilo, 2-oxocromenilo sustituido o no sustituido [el 2-oxocromenilo se encuentra unido a etenilo (-CH=CH-) en su anillo de benceno, y el sustituyente o los sustituyentes en el 2-oxocromenilo es/son alquilo inferior que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono o alcoxi inferior que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono], o fenilo sustituido o no sustituido [sustituyentes Q^{5A1}, Q^{5A2} y Q^{5A3} en el fenilo sustituido pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, halógeno, nitro, nitroso, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono, alcoxi inferior que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono, alcocarbonilo inferior que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono, NR^{5A1}R^{5A2} (en el que R^{5A1} y R^{5A2} presentan los mismos significados que R^{3A1} y R^{3A2}, respectivamente, definidos anteriormente) ó O(CH₂)_{nd}NR^{5A3}R^{5A4} (en el que nd representa un número entero entre 1 y 6, y R^{5A3} y R^{5A4} presentan los mismos significados que R^{3A1} y R^{3A2}, respectivamente definidos anteriormente) o dos cualesquiera de los grupos Q^{5A1} a Q^{5A3} se combinan entre sí formando -O(CR^{5A5}R^{5A6})O- (en el que se unen dos átomos terminales de oxígeno al fenilo en dos átomos de carbono contiguos en el fenilo, y R^{5A5} y R^{5A6} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono, o R^{5A5} y R^{5A6} se combinan entre sí formando alquileno que presenta 4 ó 5 átomos de carbono), con la condición de que Q^{5A1}, Q^{5A2} y Q^{5A3}, que son sustituyentes en el fenilo sustituido, no sean simultáneamente átomos de hidrógeno]}.

40 En el documento WO 01/53268, son divulgados los compuestos que presentan actividad supresora de la diferenciación celular representados por la fórmula (III):



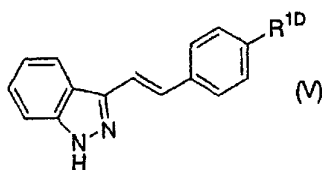
45 [en la que R^{5B} representa CH=CH-R^{5B1} (en la que R^{5B1} representa alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o similar) y R^{3B} representa alquilo, arilo, CH=CH-R^{5B2} (en la que R^{5B2} representa arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o similar)].

50 En el documento WO 02/10137, son divulgados los compuestos que presentan actividad inhibidora de la quinasa N-terminal c-jun (JNK), representada por la fórmula (IV):



[en la que R^{5C} representa $CH=CH-R^{5C1}$ (en la que R^{5C1} representa arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o similar) y R^{3C} representa halógeno, hidroxilo, amino o similar].

5 En Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, vol. 7, páginas 957 a 959, 1978, son divulgados los compuestos representados por la fórmula (V):



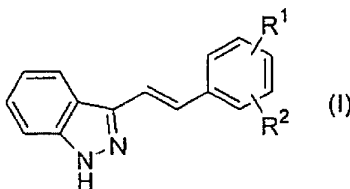
10 (en la que R^{1D} representa metoxi o nitro).

Exposición de la invención

15 Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar derivados de indazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que resulten útiles como agente antitumoral o similar.

La presente invención se refiere a (1) a (20), a continuación.

20 (1) Compuesto de indazol representado por la fórmula (I):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R^1 representa $CONR^{1a}R^{1b}$, en la que R^{1a} y R^{1b} se combinan conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,

30 en la que un grupo heterocíclico sustituido puede comprender entre 1 y 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre:

- 35 (x-a) halógeno,
- (x-b) hidroxilo,
- (x-c) nitro,
- (x-d) ciano,
- (x-e) formilo,
- (x-f) carboxi,
- 40 (x-g) alcóxicarbonilo C_{1-10} ,
- (x-h) alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido,
- (x-i) alcoxi C_{1-10} sustituido o no sustituido,
- (x-j) alcanoílo C_{1-10} sustituido o no sustituido,
- (x-k) alquilsulfonilo C_{1-10} sustituido o no sustituido,
- 45 (x-l) aroilo C_{1-10} sustituido o no sustituido,
- (x-m) heteroarilo C_{1-10} sustituido o no sustituido,
- (x-n) arilo C_{1-10} sustituido o no sustituido,

- (x-o) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,
- (x-p) $NR^{8a}R^{8b}$, en el que R^{8a} y R^{8b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, monoalquil- C_{1-10} aminocarbonilo o dialquil- C_{1-10} aminocarbonilo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aroílo sustituido o no sustituido, o carbonilo heteroalíclico sustituido o no sustituido en el que los sustituyentes son tales como los definidos en (x-t); o R^{8a} y R^{8b} se combinan conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,
- (x-q) $CONR^{9a}R^{9b}$, en la que R^{9a} y R^{9b} presentan los mismos significados que R^{8a} y R^{8b} , respectivamente, definidos anteriormente,
- (x-r) arilsulfonilo sustituido o no sustituido,
- (x-s) cicloalqueno C_{4-8} sustituido o no sustituido, en la que el cicloalqueno C_{4-8} sustituido puede comprender entre 1 y 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre amino, oxo, monoalquil- C_{1-10} amino o dialquil- C_{1-10} amino, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,
- (x-t) carbonil heteroalíclico sustituido o no sustituido, en el que un carbonilo heteroalíclico sustituido puede comprender entre 1 y 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, carboxi, alcanoílo C_{1-8} , alcoxicarbonilo C_{1-10} , aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o un alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (x-u) oxo
- (x-v) $-O(CR^{10a}R^{10b})_nO-$, en la que R^{10a} y R^{10b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-10} , n representa 2 ó 3, y los dos átomos terminales de oxígeno se combinan en el mismo átomo de carbono en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno contiguo;
- en el que el alquilo C_{1-10} sustituido (x-h, x-p), el alcoxi C_{1-10} sustituido (x-i), el alcanoílo C_{1-8} sustituido (x-j, x-p), el alquilsulfonilo C_{1-10} sustituido (x-k) y el alcoxicarbonilo C_{1-10} sustituido (x-p) pueden comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre:
- (ix-a) hidroxilo,
 (ix-b) oxo,
 (ix-c) carboxi,
 (ix-d) alcoxi C_{1-10} ,
 (ix-e) alcoxicarbonilo C_{1-10} ,
 (ix-f) arilsulfonilo,
 (ix-g) heteroaróilo,
- (ix-h) arilo sustituido o no sustituido, en el que el arilo sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-10} , metilendioxi y etilendioxi,
- (ix-i) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que un grupo heterocíclico sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} y alcanoílo C_{1-18} , y en el caso de que el grupo heterocíclico sustituido sea un grupo heteroalíclico sustituido, el sustituyente puede ser oxo,
- (ix-j) $NR^{6a}R^{6b}$, en el que R^{6a} y R^{6b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, en el que el alquilo C_{1-10} sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-10} , o alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido, en el que alcanoílo C_{1-8} sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} y arilo, o R^{6a} y R^{6b} se combinan conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo formando un grupo heterocíclico,
- (ix-k) $CONR^{7a}R^{7b}$, en el que R^{7a} y R^{7b} presentan los mismos significados que R^{6a} y R^{6b} , respectivamente, definidos anteriormente, y
- (ix-l) alcoxi C_{1-10} -alcoxi C_{1-10} ,
- en el que el aroílo sustituido (x-l, x-p), el heteroarilo sustituido (x-m), el arilo sustituido (x-n, x-p) o el arilsulfonilo sustituido (x-r) pueden comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los

sustituyentes se seleccionan de entre: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alcanóilo C₁₋₈, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, aralquilo, aroilo, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

5 en el que el grupo heterocíclico sustituido (x-o) puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ y alcanóilo C₁₋₈, y en el caso de que el grupo heterocíclico sustituido sea un grupo heteroalíclico sustituido, el sustituyente puede ser oxo,

10 en el que el grupo heterocíclico sustituido (x-s) puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alcanóilo C₁₋₈, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, aralquilo, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

15 en el que el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno contiguo (x-p) puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre: halógeno, hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, carboxi, alcanóilo C₁₋₈, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, aralquilo, aroilo, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y

20 R² representa un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxi C₁₋₁₀.

(2) El compuesto de indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1), en el que R² es un átomo de hidrógeno o alcoxi C₁₋₁₀.

25 (3) El compuesto de indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1), en el que R² es halógeno o alquilo C₁₋₁₀.

(4) El compuesto de indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1), en el que R² es un átomo de hidrógeno.

30 (5) Un compuesto de indazol según (1), en el que el compuesto se selecciona de entre:

35 (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina,
(E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazín-2-ona, y
(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 (6) Un compuesto de indazol según (1), en el que el compuesto es (R)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) Un compuesto de indazol según (1), en el que el compuesto es (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 (8) Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7).

(9) Utilización del compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la preparación de un agente antitumoral.

50 (10) Utilización del compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la preparación de un agente terapéutico para un tumor hematopoyético.

55 (11) Utilización del compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la preparación de un agente terapéutico para la leucemia.

(12) Utilización del compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la preparación de un agente terapéutico para el mieloma o el linfoma.

60 (13) Utilización del compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la preparación de un agente terapéutico para el carcinoma sólido.

65 (14) Utilización del compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la preparación de un agente terapéutico para el cáncer seleccionado de entre cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cérvix uterino, cáncer prostático, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de

colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de la cavidad oral y faringe, osteosarcoma, melanoma o neoplasma cerebral.

- 5 (15) Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la utilización en el tratamiento tumoral.
- (16) Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la utilización en el tratamiento del tumor hematopoyético.
- 10 (17) Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la utilización en el tratamiento de la leucemia.
- (18) Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la utilización en el tratamiento del mieloma o del linfoma.
- 15 (19) Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la utilización en el tratamiento del carcinoma sólido.
- 20 (20) Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en cualquiera de entre (1) y (7), para la utilización en el tratamiento del cáncer seleccionado de entre cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cérvix uterino, cáncer prostático, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de la cavidad oral y faringe, osteosarcoma, melanoma o neoplasma cerebral.

25 En adelante se hace referencia a los compuestos representados por la fórmula general (I) como compuesto (I). Análogamente para compuestos representados por otros números de fórmula.

30 En las definiciones para cada grupo en la fórmula (I):

- (i) el halógeno incluye los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- (ii) Entre los ejemplos de alquilo inferior y fracciones de alquilo inferior del alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior y alquilsulfonilo inferior se incluyen, por ejemplo, alquilo lineal, ramificado o cíclico, o alquilo que comprenden dichos alquilos en combinación, presentando entre 1 y 10 átomos de carbono. Son ejemplos más específicos de los mismos, los siguientes.
- 35 (ii-a) Entre los ejemplos de alquilo inferior lineal o ramificado se incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.
- 40 (ii-b) Entre los ejemplos de alquilo inferior cíclico se incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, noradamantilo, adamantilo, bibiclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.0]octilo y biciclo[3.3.1]nonilo, y
- 45 (ii-c) Entre los ejemplos de alquilo inferior que comprende alquilo lineal o ramificado y alquilo cíclico se incluyen, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclooctilmetilo.
- (iii) Fracción alquilenos del aralquilo se refiere al mismo grupo que el formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del alquilo inferior lineal o ramificado (ii-a) en la definición de alquilo inferior proporcionada anteriormente.
- 50 (iv) Entre los ejemplos del arilo y fracciones de arilo del aroilo, el arilsulfonilo y el aralquilo se incluyen, por ejemplo, arilos monocíclicos o arilo fusionado en los que se encuentran fusionados dos o más anillos, y entre los ejemplos más específicos se incluyen arilo que presenta entre 6 y 14 átomos de carbono como elementos constituyentes del anillo, tales como fenilo, naftilo, indenilo o antranilo.
- 55 (v) Entre los ejemplos del alcanóilo inferior se incluyen, por ejemplo, alcanóilo inferior lineal, ramificado o cíclico, o alcanóilo inferior que comprende dichos alcanóilos inferiores en combinación, que presenta entre 1 y 8 átomos de carbono, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopropilmetilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, 1-metilciclopropilcarbonilo o cicloheptilcarbonilo.
- 60 (vi) Entre los ejemplos del grupo heterocíclico se incluyen, por ejemplo, un grupo heteroaromático y un grupo heteroalíclico.
- 65

Entre los ejemplos de grupo heteroaromático se incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico o un grupo heteroaromático fusionado en el que se encuentran fusionados dos o más anillos.

El tipo y número de heteroátomos contenido en el grupo heteroaromático no se encuentran específicamente limitados y el grupo heteroaromático puede contener, por ejemplo, uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos más específicos se incluyen un grupo heteroaromático que presenta entre 5 y 14 átomos de carbono como elementos constituyentes de anillo, tales como furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, purinilo o coumarinilo. Entre los ejemplos del grupo heteroalíclico se incluyen, por ejemplo, un grupo heteroalíclico monocíclico o un grupo heteroalíclico fusionado en el que se encuentran fusionados dos o más anillos. El tipo y número de heteroátomos contenidos en los grupos heteroalíclicos no se encuentran específicamente limitados y el grupo heteroalíclico puede contener, por ejemplo, uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos más específicos se incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperidilo, 1,2-dihidropiridilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, dioxolanilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopianilo, tetrahidrofurilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinoxalinilo, octahydroquinolilo, indolinilo e isoindolinilo.

(vii) Entre los ejemplos del grupo heterocíclico formado conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo se incluyen un grupo heteroalíclico monocíclico de 5 ó 6 elementos que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno (el grupo heteroalíclico monocíclico puede contener además cualquier otro átomo aparte de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) y un grupo heterocíclico bicíclico o tricíclico fusionado que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el que se encuentran fusionados anillos de 3 a 8 elementos (el grupo heterocíclico fusionado puede contener además cualquier otro átomo aparte de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre). Entre los ejemplos más específicos se incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homopiperazinilo, tetrahidropiridilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indolilo e isoindolilo.

(viii) La fracción heteroarilo en el heteroaróilo presenta el mismo significado que el grupo heteroaromático en el grupo heterocíclico (vi) definido anteriormente.

(ix) Entre los ejemplos de sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, en el alcoxi inferior sustituido, en el alquilsulfonilo inferior sustituido y en el alcanóilo inferior sustituido, que pueden ser iguales o diferentes y en número de entre 1 y 3, se incluyen:

- (ix-a) hidroxilo,
- (ix-b) oxo,
- (ix-c) carboxi,
- (ix-d) alcoxi inferior,
- (ix-e) alcóxicarbonilo inferior,
- (ix-f) arilsulfonilo,
- (ix-g) heteroaróilo,

(ix-h) arilo sustituido o no sustituido (el sustituyente o sustituyentes en el arilo sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, metilendioxi y etilendioxi),

(ix-i) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes (ix-ia) en el grupo heterocíclico sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, alquilo inferior, alcoxi inferior y alcanóilo inferior, y en el caso de que el grupo heterocíclico sustituido sea un grupo heteroalíclico sustituido, el sustituyente puede ser un oxo],

(ix-j) $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ [en el que R^{6a} y R^{6b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior] o alcanóilo inferior sustituido o no sustituido (el sustituyente o sustituyentes en el alcanóilo inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o arilo) o R^{6a} y R^{6b} se combinan conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo, formando un grupo heterocíclico],

(ix-k) $\text{CONR}^{7a}\text{R}^{7b}$ (en el que R^{7a} y R^{7b} presentan los mismos significados que R^{6a} y R^{6b} , respectivamente, definidos anteriormente), e

(ix-l) alcoxi inferior-alcoxi inferior.

En la definición de los sustituyentes (ix) en el alquilo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido, el alquilsulfonilo inferior sustituido y el alcanóilo inferior sustituido, el halógeno presenta el mismo significado que (i) definido anteriormente; el alquilo inferior y la fracción alquilo inferior del alcoxi inferior, el alcoxicarbonilo inferior y el alcoxi inferior-alcoxi inferior presentan los mismos significados que en (ii), respectivamente, definido anteriormente; la fracción alquileo del alcoxi inferior-alcoxi inferior presenta el mismo significado que el grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del alquilo inferior lineal o ramificado (ii-a) en la definición del alquilo inferior proporcionada anteriormente; el arilo y fracción arilo del arilsulfonilo presentan los mismos significados que (iv), respectivamente, definido anteriormente; el alcanóilo inferior presenta el mismo significado que (v), definido anteriormente; el grupo heterocíclico presenta el mismo significado que (vi), definido anteriormente; el grupo heterocíclico formado conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo presenta el mismo significado que (vii), definido anteriormente; y el heteroaróilo presenta el mismo significado que (viii), definido anteriormente.

(x) Entre los ejemplos de sustituyentes en el arilo sustituido, aróilo sustituido, aralquilo sustituido, arilsulfonilo sustituido, heteroaróilo sustituido, grupo heterocíclico sustituido y grupo heterocíclico sustituido conjuntamente con el grupo de nitrógeno contiguo, que pueden ser iguales o diferentes y de los que hay entre 1 y 3, se incluyen:

(x-a) halógeno,

(x-b) hidroxilo,

(x-c) nitro,

(x-d) ciano,

(x-e) formilo,

(x-f) carboxi,

(x-g) alcoxicarbonilo inferior,

(x-h) alquilo inferior sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el alquilo inferior sustituido presentan los mismos significados que (ix), definido anteriormente],

(x-i) alcoxi inferior sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el alcoxi inferior sustituido presentan los mismos significados que (ix), definido anteriormente],

(x-j) alcanóilo inferior sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el alcanóilo inferior sustituido presentan los mismos significados que (ix), definido anteriormente],

(x-k) alquilsulfonilo inferior sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el alquilsulfonilo inferior sustituido presentan los mismos significados que (ix), definido anteriormente],

(x-l) aróilo sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes (x-la) en el aróilo sustituido, del que hay entre 1 y 3, es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alcanóilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aróilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (el sustituyente o sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, del que hay entre 1 y 3, es, por ejemplo, hidroxilo) y alcoxi inferior sustituido o no sustituido (el sustituyente o sustituyentes en el alcoxi inferior sustituido, del que hay entre 1 y 3, es, por ejemplo, hidroxilo),

(x-m) heteroaróilo sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el heteroaróilo sustituido presentan los mismos significados que (x-la), definido anteriormente],

(x-n) arilo sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el arilo sustituido presentan el mismo significado que (x-la), definido anteriormente],

(x-o) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido presentan el mismo significado que (ix-ia), definido anteriormente],

(x-p) $NR^{8a}R^{8b}$ {en el que R^{8a} y R^{8b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, mono(alquilo inferior)aminocarbonilo o di(alquilo inferior)aminocarbonilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el alquilo inferior sustituido presentan los mismos significados que (ix), definido anteriormente], alcanóilo inferior sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el alcanóilo inferior sustituido presentan los mismos significados que (ix), definido anteriormente], alcoxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el alcoxicarbonilo inferior sustituido presentan los mismos significados que (ix), definido anteriormente], arilo sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el arilo sustituido presentan los mismos significados que (x-la), definido anteriormente], aróilo sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el aróilo sustituido presentan los mismos significados que (x-la), definido anteriormente] o carbonilo heterocíclico sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el carbonilo heterocíclico sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por

- ejemplo, halógeno, hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, carboxi, alcanóilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, hidroxilo), alcoxi inferior sustituido o no sustituido (el sustituyente o sustituyentes en el alcoxi inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, hidroxilo) o R^{9a} y R^{9b} se combinan conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno contiguo, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, carboxi, alcanóilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (el sustituyente o sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, hidroxilo) o alcoxi inferior sustituido o no sustituido (el sustituyente o sustituyentes en el alcoxi inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, hidroxilo)],
- (x-q) $CONR^{9a}R^{9b}$ (en el que R^{9a} y R^{9b} presentan los mismos significados que R^{8a} y R^{8b} , respectivamente, definidos anteriormente),
- (x-r) arilsulfonilo sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el arilsulfonilo sustituido presentan el mismo significado que (x-la), definido anteriormente],
- (x-s) cicloalqueno inferior sustituido o no sustituido {el sustituyente o sustituyentes en el cicloalqueno inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, amino, oxo, mono(alquilo inferior)amino o di(alquilo inferior)amino o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido presentan los mismos significados que (x-la), definido anteriormente]}, y
- (x-t) carbonilo heterocíclico sustituido o no sustituido [el sustituyente o sustituyentes en el carbonilo heterocíclico sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, carboxi, alcanóilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido {el sustituyente o sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, hidroxilo} o un alcoxi inferior sustituido o no sustituido (el sustituyente o sustituyentes en el alcoxi inferior sustituido, del que se encuentran entre 1 y 3, es, por ejemplo, hidroxilo)].

El sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido, y el sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno contiguo pueden ser, además de (x-a) a (x-t), (x-u) o (x-v):

- (x-u) oxo
- (x-v) $-O(CR^{10a}R^{10b})_nO-$ (en el que R^{10a} y R^{10b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o similar; n representa 2 ó 3, y los dos átomos de oxígeno terminales se combinan con el mismo átomo de carbono en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno contiguo).

En la definición del sustituyente o sustituyentes (x) en el arilo sustituido, aroílo sustituido, aralquilo sustituido, arilsulfonilo sustituido, heteroaróilo sustituido, el grupo heterocíclico sustituido o grupo heterocíclico sustituido formados con el átomo de nitrógeno contiguo, el halógeno presenta el mismo significado que (i), definido anteriormente; el alquilo inferior y la fracción alquilo inferior en el alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, mono(alquilo inferior)amino o di(alquilo inferior)amino y el mono(alquilo inferior)aminocarbonilo o di(alquilo inferior)aminocarbonilo presentan los mismos significados que (ii), respectivamente, definido anteriormente, y las dos fracciones de alquilo inferior en el di(alquilo inferior)amino y en el di(alquilo inferior)aminocarbonilo pueden ser iguales o diferentes; la fracción alquilo inferior en el aralquilo presenta el mismo significado que (iii), definido anteriormente; el arilo y la fracción arilo en el aralquilo, el aroílo y el arilsulfonilo presentan los mismos significados que (iv), respectivamente, definido anteriormente; el alcanóilo inferior presenta el mismo significado que (v), definido anteriormente; el grupo heterocíclico presenta el mismo significado que (vi), definido anteriormente; el grupo heterocíclico formado con el átomo de nitrógeno contiguo presenta el mismo significado que (vii), definido anteriormente; la fracción heteroaróilo en el heteroaróilo presenta el mismo significado que (viii), definido anteriormente; y la fracción heterocíclica del carbonilo heterocíclico presenta el mismo significado que el grupo heterocíclico en el grupo heterocíclico (vi), definido anteriormente. Entre los ejemplos de cicloalqueno inferior se incluyen, por ejemplo, cicloalqueno que presenta entre 4 y 8 átomos de carbono, tal como ciclobuteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) se incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales amónicas, sales de adición de amina orgánica y sales de adición de aminoácido. Entre las sales de adición de ácido se incluyen, por ejemplo, sales de ácido inorgánico, tales como hidroclouros, sulfatos y fosfatos; y sales de ácido orgánico, tales como acetato,

maleato, fumarato, tartratos, citratos, lactatos, aspartatos y glutamatos. Entre las sales metálicas se incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sales sódicas y sales potásicas; sales de metal alcalino-térreo, tales como sales de magnesio y sales de calcio, así como sales de aluminio y sales de cinc. Entre las sales amónicas se incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de tetrametilamonio. Entre las sales de adición de amina orgánica se incluyen, por ejemplo, las sales morfolino y las sales piperidina. Entre las sales de adición de aminoácido se incluyen, por ejemplo, las sales de lisina, las sales de glicina y las sales de fenilalanina.

La expresión "tumor hematopoyético" se refiere a tumores típicamente presentes en hemocitos. Son ejemplos de patologías de origen en tumores hematopoyéticos, las leucemias, tales como la leucemia mieloide crónica y la leucemia mieloide aguda, y los mielomas, tales como el mieloma múltiple y el linfoma.

A continuación se describen métodos de producción del compuesto (I).

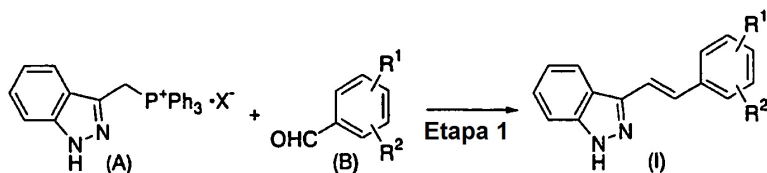
En los procedimientos de reacción, fórmulas estructurales y tablas siguientes, Me, Et, Pr, ⁱPr, ⁱBu, ^tBu y Ph representan metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo y fenilo, respectivamente. Las definiciones de cada grupo en los procedimientos de reacción siguientes presentan los mismos significados que cada uno de los grupos definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

En el caso de que un grupo definido experimente cambios bajo las condiciones de reacción o no resulte adecuado para llevar a cabo el método en los métodos de producción siguientes, resulta posible obtener el compuesto diana utilizando un método para la introducción y eliminación del grupo protector utilizado comúnmente en química orgánica sintética [por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999]. En caso necesario, puede modificarse el orden de los procedimientos de reacción, tales como la introducción de sustituyentes.

El compuesto (I) puede producirse según los procedimientos de reacción siguientes.

Método de producción 1

El compuesto (I) puede producirse utilizando el compuesto (A), el cual se obtuvo de una manera similar al método conocido [por ejemplo J. Org. Chem. 52:19, 1987; Can. J. Chem. 51:792, 1973] según el procedimiento siguiente:



(en el que X representa cada uno de los átomos de cloro, bromo o yodo, y R¹ y R² presentan, respectivamente, los significados ya definidos anteriormente).

Etapa 1

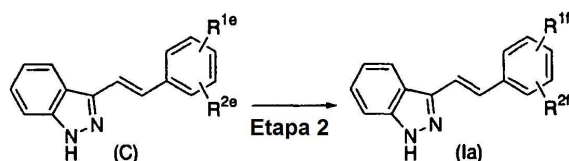
El compuesto (I) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (A) con el compuesto (B) en presencia de una base, en un solvente, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF) y mezclas de dichos solventes.

Como base puede utilizarse carbonato potásico, terc-butóxido potásico e hidruro sódico. Al compuesto (A) se añaden 1 a 10 equivalentes de compuesto (B) y la base, respectivamente. La reacción habitualmente se lleva a cabo a temperaturas de entre 0°C y 100°C durante 1 a 72 horas.

Método de producción 2

Entre los compuestos (I), el compuesto (Ia), que presenta un grupo funcional específico en R¹ o R², también puede producirse utilizando el compuesto (C), que presenta otros grupos funcionales en R¹ o R² obtenidos según el método de producción 1 u otro método conocido (por ejemplo la solicitud publicada de patente japonesa no examinada (Kokai) n° 32059/1990) según el procedimiento siguiente.

Aunque todos los compuestos indicados como compuesto (Ia) y similares en las etapas siguientes no se encuentran comprendidos en todos los casos en el alcance del compuesto (I), se indican, tal como, por ejemplo, el compuesto (Ia), por comodidad. Además, incluso entre los compuestos a los que se denomina en la presente memoria como compuesto (C) en las etapas 2-1 a 2-5 siguientes, se encuentran compuestos incluidos en el compuesto (I).



(en la que R^{1e} , R^{1f} , R^{2e} y R^{2f} representan los grupos definidos en las etapas 2-1 a 2-5 siguientes, respectivamente. R^{1e} y R^{1f} presentan los mismos significados que R^1 , respectivamente, definidos anteriormente, y R^{2e} y R^{2f} presentan los mismos significados, respectivamente, que R^2 , definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario en las etapas 2-1 a 2-5 siguientes).

Etapa 2-1

[En la etapa 2-1, por lo menos uno de entre R^{1e} y R^{2e} es alcoxicarbonilo inferior y por lo menos uno de entre R^{1f} y R^{2f} es carboxi].

El compuesto (Ia) puede obtenerse sometiendo a ensayo el compuesto (C) a hidrólisis en agua o en un solvente mixto de agua y otro solvente, tal como metanol, etanol o THF, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico o un ácido, tal como ácido hidroclicórico.

Al compuesto (C), preferentemente se le añaden 0,1 a 10 equivalentes del ácido o base. La reacción habitualmente se lleva a cabo a temperaturas de entre 20°C y 100°C durante 1 a 27 horas.

Etapa 2-2

[En la etapa 2-2, por lo menos uno de entre R^{1e} y R^{2e} es nitro y por lo menos uno de entre R^{1f} y R^{2f} es amino].

El compuesto (Ia) puede obtenerse mediante tratamiento del compuesto (C) con un agente reductor, tal como estaño o hierro, en presencia de un ácido, tal como ácido hidroclicórico o ácido acético concentrado en un solvente, tal como agua, etanol o un solvente mixtos de los mismos, o en ausencia del solvente, o sometiendo el compuesto (C) a reducción en presencia de un catalizador, tal como paladio/carbono, dióxido de platino o níquel de Raney en un atmósfera de gas hidrógeno o en presencia de un donante de hidrógenos, tal como hidrato de hidrazina o formato amónico en un solvente, tal como agua, metanol, etanol, THF, DMF o un solvente mixto de los mismos.

Al compuesto (C), preferentemente se el añaden 1 a 100 equivalentes del ácido, tal como ácido hidroclicórico o ácido acético concentrado y 1 a 20 equivalentes del agente reductor, tal como estaño o hierro. Al compuesto (C), preferentemente se le añaden 0,5 a 100% en peso del catalizador y 1 a 100 equivalentes del donador de hidrógenos. La reacción habitualmente se lleva a cabo a temperaturas de entre 0°C y 100°C durante 1 a 72 horas.

Etapa 2-3

[En la etapa 2-3, por lo menos uno de entre R^{1e} y R^{2e} es carboxi y por lo menos uno de entre R^{1f} y R^{2f} es $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ (en el que R^{10} y R^{11} presentan los mismos significados que R^{1a} y R^{1b} , respectivamente, definidos anteriormente)].

El compuesto (Ia) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (C) con el compuesto (V), representado por $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$ (en la que R^{10} y R^{11} presentan los significados, respectivamente, definidos anteriormente) en presencia de un agente de condensación y un agente activador, en un solvente, tal como diclorometano, THF, 1,4-dioxano, DMF o N-metilpiperidona o un solvente mixto de los mismos. Entre los ejemplos del agente de condensación se incluyen dicitclohexilcarbodiimida, hidroclicoruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ligada a polímero y óxido de trifenilfosfina-anhídrido trifluorometanosulfónico. Entre los ejemplos del agente activador se incluyen 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida.

Al compuesto (C) se le añaden, respectivamente, 1 a 20 equivalentes del agente reductor, el agente activador y el compuesto (V). La reacción habitualmente se lleva a cabo a temperaturas de entre -20°C y 80°C durante 30 minutos a 72 horas. Una cantidad determinada del compuesto (V) puede someterse a la reacción en forma de una sal formada mediante la mezcla con un agente activador.

Etapa 2-4

[En la etapa 2-4, por lo menos uno de entre R^{1e} y R^{2e} es amino y por lo menos uno de entre R^{1f} y R^{2f} es $\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$ (en la que R^{12} representa alquilo inferior sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido)]

En la definición de R^{12} , el alquilo inferior y el arilo presentan los mismos significados que en (ii) e (iv), respectivamente, definidos anteriormente. Los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido y el arilo sustituido

presentan los mismos significados que en (ix) y (x), respetivamente, definidos anteriormente.

5 El compuesto (Ia) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (C) con el compuesto (VI), representado por $R^{12}SO_2Cl$ (en la que R^{12} presenta el significado definido anteriormente), o con el compuesto (VII), representado por $(R^{12}SO_2)_2O$ (en la que R^{12} presenta el significado definido anteriormente) en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, p-dimetilaminopiridina, polivinilpiridina, 4-morfolinometilpoliestireno ó 4-piperidinopoliestireno, en un solvente, tal como diclorometano, THF, 1,4-dioxano, DMF o N-metilpiperidona o un solvente mixto de los mismos.

10 Al compuesto (C) preferentemente se le añaden, respectivamente, 1 a 20 equivalentes de la base y el compuesto (VI) o el compuesto (VII). La reacción habitualmente se lleva a cabo a temperaturas de entre $-20^\circ C$ y $80^\circ C$ durante 30 minutos a 24 horas.

Etapa 2-5

15 [En la etapa 2-5, por lo menos uno de entre R^{1e} y R^{2e} es sustituyente, incluyendo halógenos, y por lo menos uno de entre R^{1f} y R^{2f} es sustituyente, incluyendo carboxi. El halógeno presenta el mismo significado que en (i), definido anteriormente]

20 El compuesto (Ia) puede obtenerse mediante tratamiento del compuesto (C) con una base fuerte, tal como hidruro sódico o n-butil-litio, en un solvente, tal como THF, y hacerse reaccionar el compuesto obtenido con dióxido de carbono gaseoso o sólido.

25 Al compuesto (C) preferentemente se le añaden, respectivamente, 1 a 10 equivalentes de la base fuerte y 1 a 200 equivalentes de dióxido de carbono. La reacción habitualmente se lleva a cabo a temperaturas de entre $-80^\circ C$ y $30^\circ C$ durante 1 a 24 horas.

30 La transformación de grupos funcionales contenidos en R^1 o R^2 en el compuesto (I) y el material de partida también puede llevarse a cabo mediante otros métodos conocidos [por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 1989], además de los procedimientos anteriormente indicados.

El compuesto (I) que presenta un grupo funcional deseado en una posición deseada puede obtenerse llevan a cabo los procedimientos anteriormente indicados en cualquier combinación adecuada de los mismos.

35 El aislamiento y la purificación del os productos en los métodos de producción anteriormente indicados pueden llevarse a cabo mediante una combinación apropiada de métodos habituales utilizados en síntesis orgánicas, tales como la filtración, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización y diversos procedimientos cromatográficos. También pueden utilizarse intermediarios en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.

40 En el compuesto (I) pueden encontrarse presentes isómeros, tales como isómeros de posición, isómeros geométricos o isómeros ópticos. Pueden utilizarse o incluirse en la invención todos los posibles isómeros, incluyendo dichos isómeros, y mezclas de los isómeros en cualquier proporción.

45 En el caso de que se desee obtener una sal del compuesto (I), en el caso de que se obtenga en forma de una sal, ésta puede purificarse sin modificación, de manera que se obtiene en una forma libre, se disuelve o se suspende en un solvente apropiado, seguido de la adición de un ácido o una base al mismo para formar una sal.

50 El compuesto (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede existir en forma de aductos con agua o solventes. Estos aductos también se encuentran incluidos en la presente invención.

Se muestran ejemplos específicos del compuesto (I) en la Tabla 1, que en modo alguno son limitativos del alcance de la presente invención.

55 Los números de compuesto 1-8, 10-12, 14-15, 25-28, 38-39, 52-53, 62-63, 70, 79, 88, 91, 93-94, 97, 110-112 y 120 son compuestos que no forman parte de la invención.

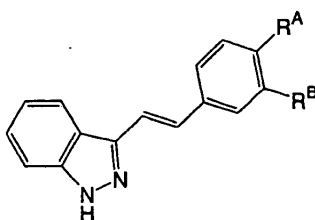
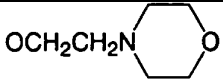
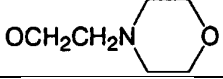
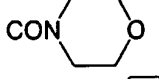
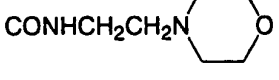
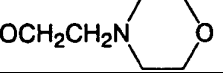
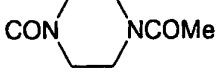
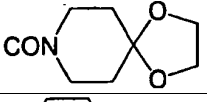
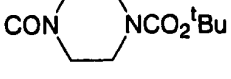
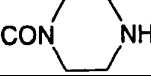
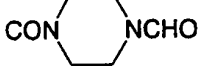
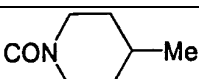
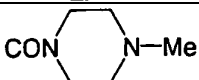
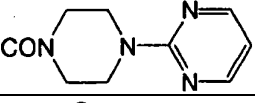
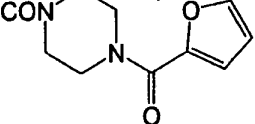
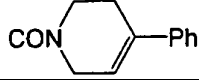
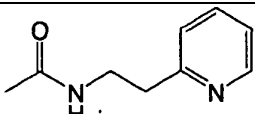
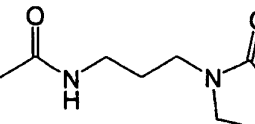
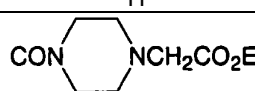
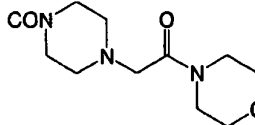
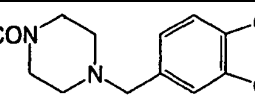
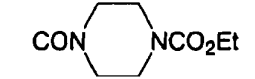
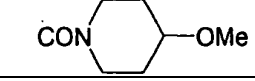
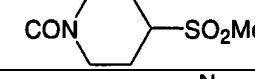
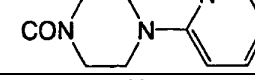
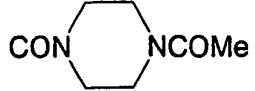
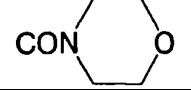
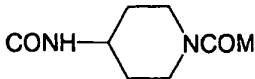
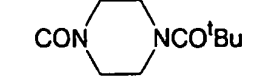
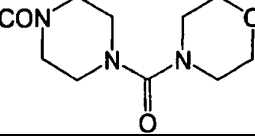
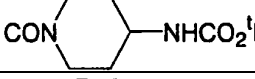
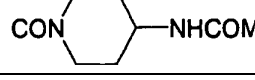
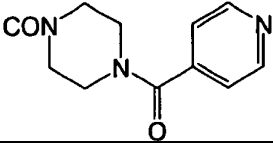
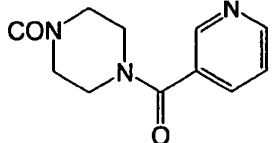
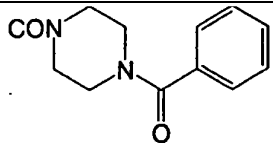
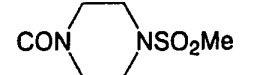
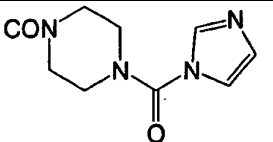
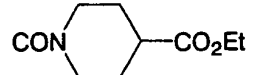
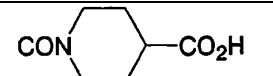
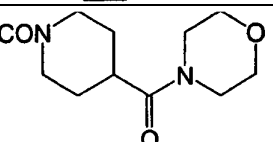
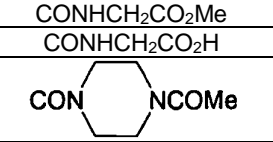
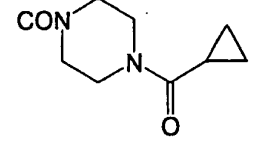
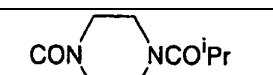
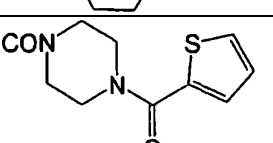
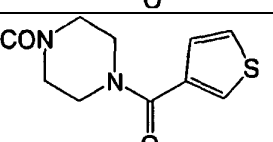
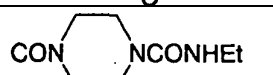
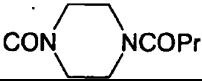
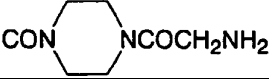
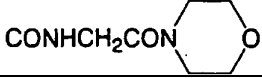
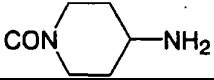
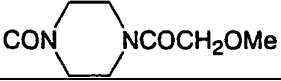
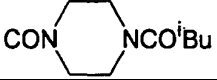
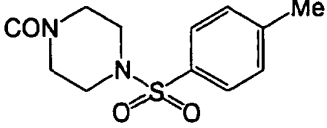
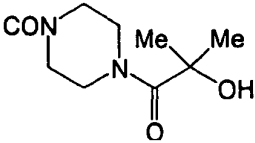
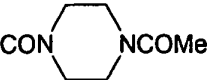

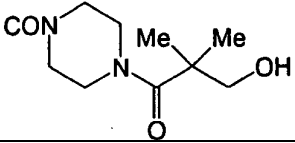
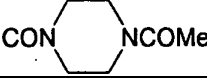
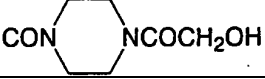
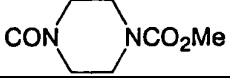
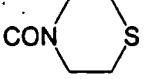
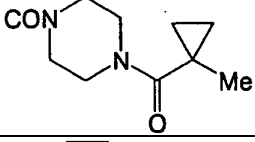
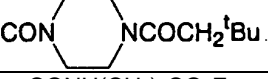


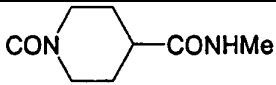
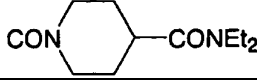
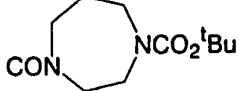
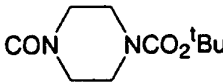
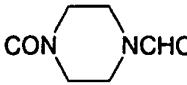
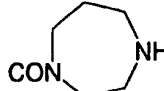
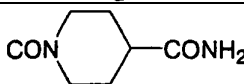
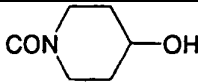
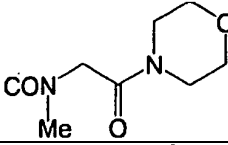
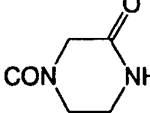
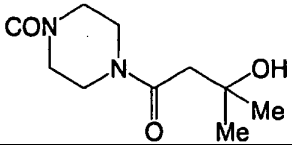
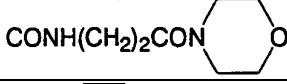
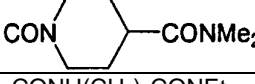
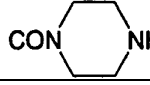
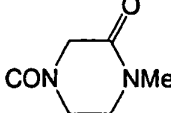
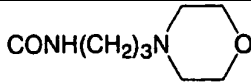
Tabla 1

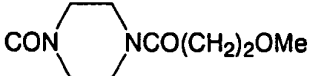
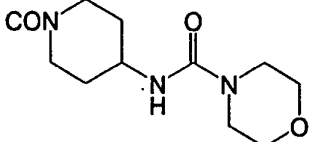
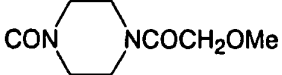
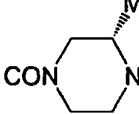
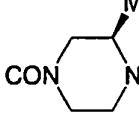
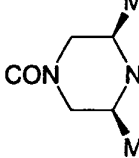
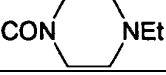
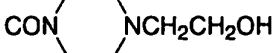
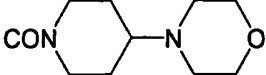
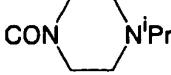

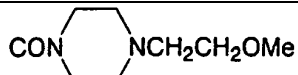

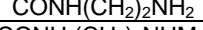
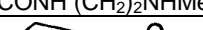
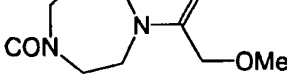
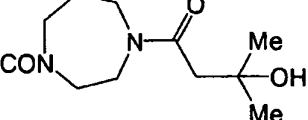
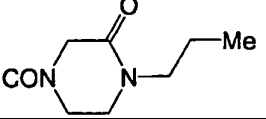
| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----|
| 1 | CONMe ₂ | H | |
| 2 | CONHCH ₂ CH ₂ CHMe ₂ | H | |
| 3 | CONHCH ₂ Ph | H | |
| 4 | CONHCH ₂ CH ₂ OMe | H | |
| 5 | CONMeCH ₂ CH ₂ OMe | H | |
| 6 | CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂ | H | |
| 7 |  | NHSO ₂ Me | |
| 8 |  | CONH ₂ | |
| 9 |  | H | |
| 10 |  | H | |
| 11 | CONH(CH ₂) ₂ NHCOMe | H | |
| 12 |  | CONHMe | |
| 13 |  | H | |
| 14 | CONHMe | H | |
| 15 | CONET ₂ | H | HCl |
| 16 |  | H | HCl |
| 17 |  | H | |
| 18 |  | H | |
| 19 |  | H | |
| 20 |  | H | |
| 21 |  | H | |
| 22 |  | H | |
| 23 |  | H | |
| 24 |  | H | |

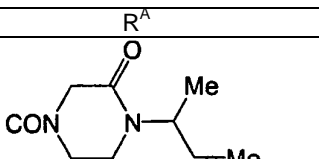
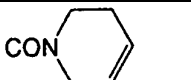
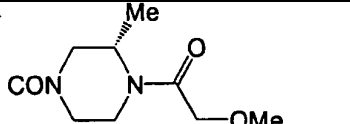
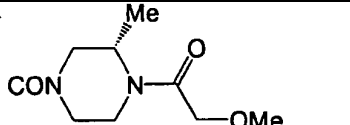
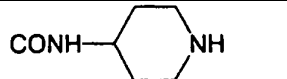
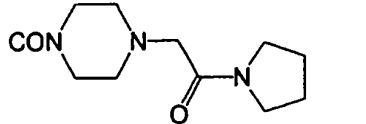
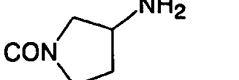
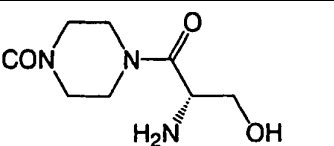
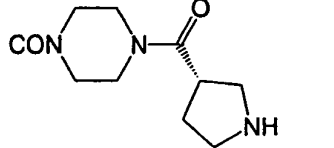
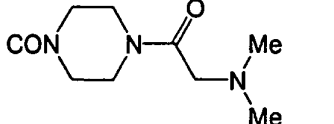
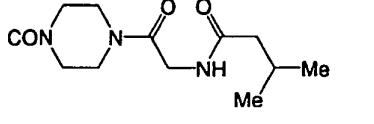
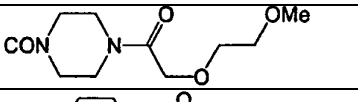
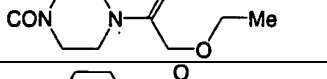
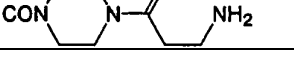
| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 25 |  | H | |
| 26 |  | H | HCl |
| 27 | H | NHSO ₂ Me | |
| 28 | H | NHSO ₂ Ph | HCl |
| 29 |  | H | |
| 30 |  | H | |
| 31 |  | H | |
| 32 |  | H | |
| 33 |  | H | HCl |
| 34 |  | H | HCl |
| 35 |  | H | HCl |
| 36 | H |  | HCl |
| 37 | H |  | HCl |
| 38 | H | CONH(CH ₂) ₂ NHCOMe | HCl |
| 39 |  | H | |
| 40 |  | H | |
| 41 |  | H | |
| 42 |  | H | |
| 43 |  | H | |

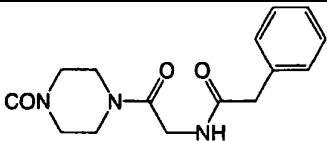
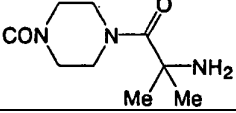
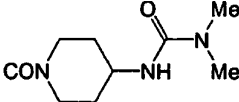
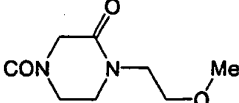
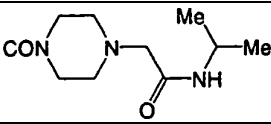
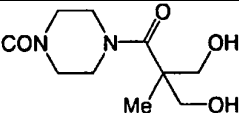
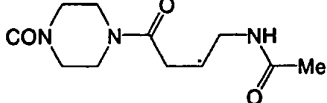
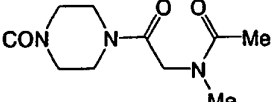
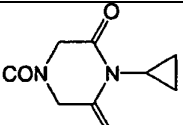
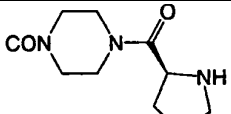
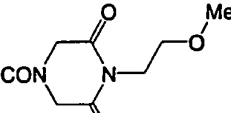
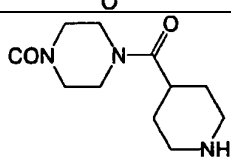
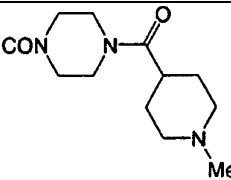
| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 44 |  | H | |
| 45 |  | H | |
| 46 |  | H | |
| 47 |  | H | |
| 48 |  | H | |
| 49 |  | H | |
| 50 |  | H | |
| 51 |  | H | |
| 52 | CONHCH ₂ CO ₂ Me | H | |
| 53 | CONHCH ₂ CO ₂ H | H | |
| 54 |  | OMe | |
| 55 |  | H | |
| 56 |  | H | |
| 57 |  | H | |
| 58 |  | H | |
| 59 |  | H | |

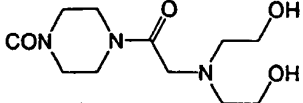
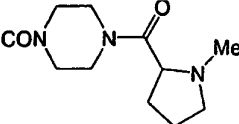
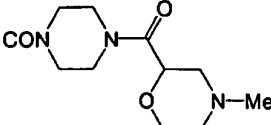
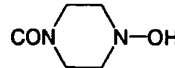
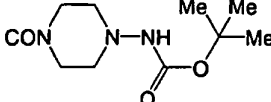
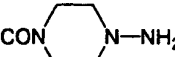
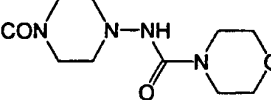
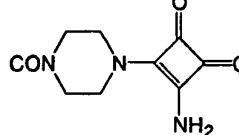
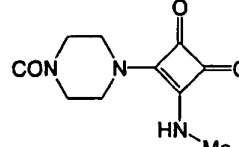
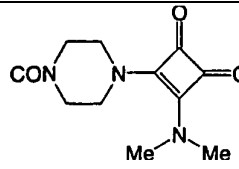
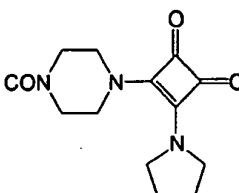
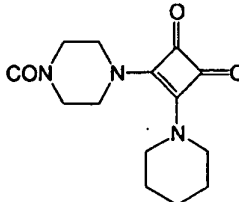
| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 60 |  | H | |
| 61 |  | H | 2HCl |
| 62 |  | H | |
| 63 | CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂ | H | |
| 64 |  | H | |
| 65 |  | H | |
| 66 |  | H | |
| 67 |  | H | |
| 68 |  | H | |
| 69 |  | Cl | |
| 70 | CONHCH ₂ CONHMe | H | |
| 71 |  | H | |
| 72 |  | H | |
| 73 |  | Me | |
| 74 |  | H | HCl |
| 75 |  | H | HCl |
| 76 |  | H | HCl |
| 77 |  | H | |
| 78 |  | H | |
| 79 | CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Et | H | |

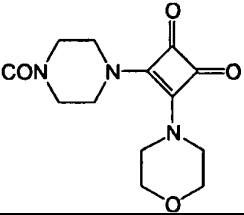
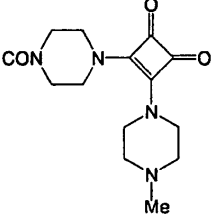
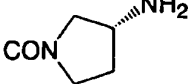
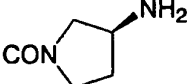
| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 80 |  | H | |
| 81 |  | H | |
| 82 |  | H | |
| 83 |  | Cl | |
| 84 |  | Me | |
| 85 |  | H | 2HCl |
| 86 |  | H | |
| 87 |  | H | |
| 88 |  | H | |
| 89 |  | H | |
| 90 |  | H | |
| 91 |  | H | |
| 92 |  | H | |
| 93 | CONH(CH ₂) ₂ CONEt ₂ | H | |
| 94 | CONHCH ₂ CONEt ₂ | H | |
| 95 |  | Me | 2HCl |
| 96 |  | H | |
| 97 |  | H | 2HCl |

| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 98 |  | H | |
| 99 |  | H | |
| 100 |  | Me | |
| 101 |  | H | 2HCl |
| 102 |  | H | 2HCl |
| 103 |  | H | 2HCl |
| 104 |  | H | 2HCl |
| 105 |  | H | |
| 106 |  | H | |
| 107 |  | H | HCl |
| 108 |  | H | 2HCl |
| 109 |  | H | HCl |
| 110 |  | H | |
| 111 |  | H | 2HCl |
| 112 |  | H | HCl |
| 113 |  | H | |
| 114 |  | H | |
| 115 |  | H | HCl |

| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 116 |  | H | HCl |
| 117 |  | H | |
| 118 |  | H | HCl |
| 119 |  | H | HCl |
| 120 |  | H | 2HCl |
| 121 |  | H | |
| 122 |  | H | 2HCl |
| 123 |  | H | 2HCl |
| 124 |  | H | 2HCl |
| 125 |  | H | |
| 126 |  | H | |
| 127 |  | H | |
| 128 |  | H | |
| 129 |  | H | 2HCl |

| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 130 |  | H | |
| 131 |  | H | 2HCl |
| 132 |  | H | |
| 134 |  | H | HCl |
| 135 |  | H | 2HCl |
| 136 |  | H | HCl |
| 137 |  | H | |
| 138 |  | H | |
| 139 |  | H | |
| 140 |  | H | |
| 141 |  | H | |
| 142 |  | H | 2HCl |
| 143 |  | H | |

| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 144 |  | H | 2HCl |
| 145 |  | H | |
| 146 |  | H | |
| 147 |  | H | |
| 148 |  | H | |
| 149 |  | H | |
| 150 |  | H | |
| 151 |  | H | |
| 152 |  | H | |
| 153 |  | H | |
| 154 |  | H | |
| 155 |  | H | |

| Número de compuesto | R ^A | RB | sal |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 156 |  | H | |
| 157 |  | H | |
| 158 |  | H | |
| 159 |  | H | |

A continuación, se ilustran las actividades farmacológicas del compuesto (I) haciendo referencia al ejemplo de ensayo.

5 Ejemplo de ensayo: actividad citostática en la línea celular de leucemia y en una línea celular de carcinoma sólido.

Las tasas citostáticas de un compuesto de ensayo en las líneas celulares de leucemia mieloide aguda humana MV-4-11 y ML-1, y en la línea celular de leucemia mieloide crónica humana K562 se determinaron de la manera siguiente.

10 Cada línea celular se cultivó utilizando medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Gibco, nº de catálogo 11875-093) que contenía suero de feto bovino al 10% (Gibco, nº de catálogo 10437-028) y penicilina/estreptomicina al 1% (1:1) (Gibco, nº de catálogo 15140-122). Se inocularon 80 µl de la línea celular MV-4-11 con una densidad de $7,5 \times 10^4$ células/ml (o la línea celular ML-1 ó K562 a una densidad de $2,5 \times 10^4$ células/ml) en cada pocillo de una placa TC MICROWELL 96U (Nalge Nunc International, nº de catálogo 163320) y se cultivó en un incubador con 5% de gas dióxido de carbono a 37°C durante 4 horas. A modo de blanco se añadió sólo medio RPMI (80 µl) a un pocillo. Se añadieron 20 µl de una solución del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO), preparada para generar una concentración final de 10 µmoles/l, a cada una de las líneas celulares MV-4-11, ML-1 y K562, respectivamente. Se añadieron 20 µl de DMSO al pocillo de control y al pocillo de blanco hasta alcanzar una concentración final de 0,1%. Tras añadir el compuesto de ensayo, las células se incubaron en un incubador con 5% de gas dióxido de carbono a 37°C durante 72 horas. Tras añadir 20 µl de reactivo WST-1 sal sódica de {4-[3-(4-yodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benceno-disulfonato} (Roche Diagnostics K.K., nº de catálogo 1644807) diluido hasta el 50% con medio RPMI, las células se incubaron adicionalmente a 37°C durante 2 horas. A continuación, se determinaron las absorbancias a 450 nm (longitud de onda de referencia: 690 nm) con un espectrofotómetro de microplacas SPECTRA max 340PC (Molecular Devices Corporation). Se determinó el crecimiento relativo (%) de un pocillo al que se había añadido el compuesto de ensayo, fijando la absorbancia de un pocillo al que no se había añadido el compuesto de ensayo sino únicamente DMSO (pocillo de control) en el 100% y la de un pocillo que contenía únicamente medio RPMI en el 0%. Se determinó la tasa citostática (%) del compuesto de ensayo restando el crecimiento relativo calculado de 100. A mayor tasa citostática, más elevada es la actividad citostática del compuesto de ensayo mostrada sobre la línea celular.

La tasa citostática de un compuesto de ensayo sobre la línea celular de cáncer de colon humano Colo205 se determinó de la manera indicada a continuación.

35 La línea celular se cultivó utilizando medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Gibco, nº de catálogo 11875-093) que contenía suero de feto bovino al 10% (Gibco, nº de catálogo 10437-028) y penicilina/estreptomicina al 1% (1:1) (Gibco, nº de catálogo 15140-122). Se inocularon 80 µl de Colo205 a una densidad de $1,25 \times 10^4$ células/ml en cada pocillo de una placa TC MICROWELL 96F (Nalge Nunc International, nº de catálogo 167008) y se cultivó en un incubador con 5% de gas dióxido de carbono a 37°C durante 24 horas. A modo de blanco se añadió únicamente RPMI (80 µl) a un pocillo. Cada 20 µl de solución del compuesto de ensayo en DMSO se preparó a la concentración final de 10 µmoles/l y se añadieron a la línea celular Colo205. Se añadieron 20 µl de DMSO al pocillo

ES 2 384 568 T3

de control y al pocillo de blanco hasta una concentración final de 0,1%. Tras añadir el compuesto de ensayo, la línea celular se incubó en un incubador con 5% de gas dióxido de carbono a 37°C durante 72 horas. A continuación, se determinó la tasa citostática (%) de la misma manera que para las líneas celulares de leucemia.

5 En la Tabla 2 se muestran las tasas citostáticas (%) determinadas.

Tabla 2

| Número de compuesto | MV-4-11(%) (10 mmol/L) | ML-1(%) (10 mmol/L) | K562(%) (10 mmol/L) | Colo205(%) (10 mmol/L) |
|---------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| 1 | 98 | 93 | 95 | - |
| 7 | 97 | 97 | 98 | 89 |
| 8 | 95 | 84 | 95 | - |
| 9 | 91 | 90 | 98 | - |
| 10 | 91 | 83 | 99 | 41 |
| 13 | 94 | 90 | 99 | - |
| 14 | 76 | 84 | 98 | - |
| 15 | 91 | 94 | 100 | 92 |
| 16 | 89 | 97 | 94 | - |
| 18 | 98 | 76 | 91 | 85 |
| 19 | 97 | 89 | 78 | 89 |
| 27 | 94 | 77 | 55 | 80 |
| 32 | 94 | 80 | 86 | 85 |
| 40 | 98 | 67 | 96 | 88 |
| 41 | 97 | 83 | 95 | 90 |
| 44 | 98 | 85 | 92 | 91 |
| 46 | 98 | 82 | 93 | 87 |
| 47 | 97 | 88 | 88 | 91 |
| 51 | 98 | 89 | 95 | 90 |
| 55 | 97 | 83 | 81 | 89 |
| 56 | 98 | 78 | 87 | 88 |
| 58 | 96 | 74 | 89 | 85 |
| 61 | 98 | 79 | 85 | 87 |
| 63 | 98 | 87 | 76 | 88 |
| 64 | 98 | 89 | 91 | 94 |
| 65 | 97 | 86 | 85 | 88 |
| 66 | 99 | 74 | 89 | 83 |
| 68 | 97 | 79 | 91 | 90 |
| 72 | 100 | 80 | 95 | 93 |
| 73 | 97 | 87 | 68 | 89 |
| 75 | 99 | 88 | 85 | 88 |
| 77 | 98 | 80 | 95 | 86 |
| 78 | 98 | 64 | 90 | 82 |
| 81 | 98 | 77 | 95 | 85 |
| 85 | 99 | 78 | 90 | 89 |
| 86 | 98 | 87 | 88 | 89 |
| 87 | 99 | 88 | 76 | 86 |
| 89 | 98 | 86 | 61 | 92 |
| 90 | 98 | 79 | 85 | 88 |
| 92 | 98 | 88 | 89 | 89 |
| 95 | 96 | 70 | 93 | 86 |
| 98 | 98 | 79 | 89 | 88 |
| 99 | 97 | 86 | 94 | 95 |
| 101 | 99 | 77 | 92 | 87 |
| 103 | 100 | 83 | 88 | 89 |
| 105 | 96 | 85 | 90 | 88 |
| 106 | 98 | 58 | 35 | 37 |
| 107 | 98 | 77 | 91 | 84 |
| 112 | 98 | 83 | 81 | 88 |
| 116 | 98 | 79 | 88 | 91 |
| 122 | 98 | 79 | 93 | 89 |
| 124 | 98 | 83 | 94 | 87 |
| 125 | 98 | 79 | 91 | 86 |

| Número de compuesto | MV-4-11(%) (10 mmol/L) | ML-1(%) (10 mmol/L) | K562(%) (10 mmol/L) | Colo205(%) (10 mmol/L) |
|---------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| 126 | 97 | 87 | 89 | 95 |
| 128 | 98 | 79 | 87 | 88 |
| 131 | 99 | 85 | 98 | 91 |
| 132 | 100 | 88 | 95 | 91 |
| 134 | 100 | 88 | 91 | 91 |
| 135 | 99 | 79 | 93 | 87 |
| 136 | 99 | 82 | 94 | 91 |
| 138 | 99 | 88 | 94 | 91 |
| 140 | 99 | 82 | 95 | 85 |
| 143 | 100 | 84 | 95 | 92 |
| 145 | 99 | 85 | 94 | 92 |
| 147 | 99 | 89 | 77 | 83 |
| 148 | 98 | 81 | 91 | 83 |
| 150 | 97 | 67 | 90 | 88 |
| 155 | 97 | 79 | 96 | 88 |
| 156 | 99 | 85 | 94 | 92 |
| 158 | 98 | 80 | 90 | 91 |
| 159 | 99 | 86 | 93 | 92 |

La Tabla 2 demuestra que el compuesto (I) presenta actividad citostática sobre las líneas celulares de leucemia mieloide aguda humana MV-4-11 y ML-1, sobre la línea celular de leucemia mieloide crónica humana K562 y sobre la línea celular de cáncer de colon humano Colo205.

5 El compuesto (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede utilizarse sin modificación o en diversas formas farmacéuticas, dependiendo del efecto farmacológico, propósito de la administración, etc. Puede prepararse una composición farmacéutica de la presente invención mediante la mezcla uniforme del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que resulte efectiva como principio activo con portadores farmacéuticamente aceptables. Estos portadores pueden presentar formas comprendidas dentro de un amplio abanico según la forma de dosificación deseada para la administración. Resulta preferido que la composición farmacéutica se encuentra en una forma de dosificación unitaria para la administración oral o parenteral, tal como la inyección.

15 Para la preparación de los comprimidos, puede utilizarse un excipiente tal como lactosa y manitol, un desintegrador tal como almidón, un lubricante tal como estearato de magnesio, un ligante tal como alcohol polivinílico e hidroxipropilcelulosa, y un surfactante tal como ésteres de ácido graso de sacarosa y ésteres de ácido graso de sorbitol, etc. según procedimientos convencionales. Resultan preferidos comprimidos que contengan entre 1 y 200 mg de principio activo en cada comprimido.

20 Para la preparación de inyecciones, agua, solución salina fisiológica, aceite vegetal tal como aceite de oliva y aceite de cacahuete, un solvente tal como oleato de etilo y propilenglicol, un agente de disolución tal como benzoato sódico, salicilato sódico y uretano, un agente isotónico tal como cloruro sódico y glucosa, un conservante tal como fenol, cresol, p-hidroxibenzoato y clorobutanol, y un antioxidante tal como ácido ascórbico y piro-sulfito sódico, etc. mediante un procedimiento convencional.

25 El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral o parental por medio de una solución para inyección, etc. La dosis efectiva y la frecuencia de administración varían dependiendo de la forma de dosificación, edad, peso corporal y síntomas de un paciente, etc. En general, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse preferentemente en una cantidad de entre 0,01 y 100 mg/kg al día.

Mejor modo de poner en práctica la invención

35 La presente invención se ilustra con mayor detalle a continuación mediante ejemplos y ejemplos comparativos, no limitativos del alcance de la presente invención.

40 En los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN-¹H) utilizados en los ejemplos, los hidrógenos intercambiables pueden no ser claramente observables en algunos compuestos bajo algunas condiciones de medición. Con respecto a la indicación de multiplicidad de las señales, en la presente memoria se utiliza la notación comúnmente utilizada, aunque 'br' se refiere a una señal ancha según evaluación visual.

Ejemplo comparativo 1: (E)-N,N-dimetil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 1)Etapa 1

5 Se suspendió ácido 1H-indazol-3-carboxílico (45,2 g, 279 mmoles) en THF (500 ml) y a la suspensión se le añadió sal 1-hidroxibenzotriazol dimetilamonio (55,7 g, 308 mmoles), obtenida de una manera similar al método conocido [por ejemplo, Synthesis, página 285, 1992] e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (58,9 g, 307 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución hipersalina saturada; se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de un solvente mixto de acetona/agua, obteniendo N,N-dimetil-1H-indazol-3-carboxamida (37,7 g, 71%).

15 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 3,22 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 7,24 (ddd, J = 1,3, 6,9, 8,1 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 1,0, 6,9, 8,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,0, 8,1 Hz, 1H), 10,7 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 190 [M+1]⁺

Etapa 2

20 Se suspendió hidruro de litio-aluminio (13,7 g, 36,1 mmoles) en THF (500 ml) y se le añadió la suspensión una solución de N,N-dimetil-1H-indazol-3-carboxamida obtenida en la etapa 1 (34,2 g, 181 mmoles) en THF (250 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente bajo un flujo de gas nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se mezcló con decahidrato de sulfato sódico, se agitó durante 1 hora adicional y se filtró a través de Celite. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, obteniendo 3-dimetilaminometil-1H-indazol (24,2 g, 76%).

25 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (s, 6H), 3,85 (s, 2H), 7,16 (ddd, J = 1,3, 6,6, 7,9 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 1,0, 6,6, 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,0, 7,9 Hz, 1H), 10,0 (brs, 1H).

Etapa 3

30 Se disolvió 3-dimetilaminometil-1H-indazol (25,6 g, 146 mmoles), obtenido en la etapa 2, en acetato de etilo (350 ml) y a la solución se le añadió yoduro de metilo (33,3 ml, 535 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración, obteniendo yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trimetilamonio (45,0 g, 97%).

35 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3,12 (s, 9H), 4,91 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 7,3, 8,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,3, 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,7 (brs, 1H).

40 TOF-MS (m/z); 190 [M-127]⁺

Etapa 4

45 Se disolvió yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trimetilamonio (45,0 g, 142 mmoles), obtenido en la etapa 3, en DMF (220 ml) y la solución se mezcló con trifenilfosfina (44,7 g, 170 mmoles), seguido de calentamiento bajo reflujo durante 2,5 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico y se agitó durante la noche. Se recogieron los precipitados resultantes mediante filtración, obteniendo yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio (68,3 g, 92%).

50 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 5,58 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 6,98 (ddd, J = 1,0, 7,3, 8,3 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 1,0, 7,3, 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64-7,85 (m, 15H), 13,1 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 393 [M-127]⁺

Etapa 5

55 Se disolvió yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio (3,20 g, 6,15 mmoles), obtenido en la etapa 4, en metanol (60 ml) y a la solución se le añadió p-formilbenzoato de metilo (1,00 g, 6,09 mmoles) y carbonato potásico (2,55 g, 18,5 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo; después se lavó la capa orgánica con solución hipersalina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina (cloroformo/metanol=15/1), se trituró adicionalmente en solvente mixto de acetato de etilo/éter diisopropílico, obteniendo (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoato de metilo (0,87 g, 51%).

65 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3,84 (s, 3H), 7,21 (dd, J = 7,1, 8,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,1, 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

TOF-MS (m/z): 279 [M+1]⁺

Etapa 6

Se disolvió (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoato de metilo (0,71 g, 2,54 mmoles), obtenido en la etapa 5, en metanol (2,6 ml) y a la solución se le añadió solución acuosa de hidróxido sódico (1 mol/l, 5,00 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo durante 1,5 horas. Se evaporó el metanol bajo presión reducida, se ajustó el pH del residuo a 3 ó inferior con ácido hidrocórico 6 moles/l bajo enfriamiento con hielo. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración, obteniendo ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,70 g, rendimiento cuantitativo).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21 (dd, J = 7,1, 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,1, 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z): 265 [M+1]⁺

Etapa 7

Una mezcla de una solución de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico obtenida en la etapa 6, en THF (0,125 moles/l, 0,40 ml, 0,05 mmoles), una solución de dimetilamina en THF (1 mol/l, 0,08 ml, 0,08 mmoles), una solución de 1-hidroxibenzotriazol en THF (0,33 moles/l, 0,20 ml, 0,07 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ligado a polímero (1 mol/g, 0,07 g, 0,07 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó el solvente soplando aire sobre el filtrado, y al residuo se le añadió THF (0,6 ml), polivinilpiridina (0,03 g, 0,29 mmoles) y 4-cloroformil-poliestireno (3,5 moles/g, 0,03 g, 0,11 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y el solvente se evaporó mediante soplado de aire sobre el filtrado. Al residuo se le añadió etanol (0,5 ml) y resina de intercambio iónico [Bio-Rad AG (marca comercial registrada) 1 X-8 forma (OH⁻), 0,15 g], seguido de agitación durante 10 minutos. Se filtró la mezcla, se lavó la resina con etanol y el adsorbido se eluyó con una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico en acetato de etilo. Se evaporó el solvente soplando aire sobre el eluido, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina (cloroformo/metanol=9/1), obteniendo el compuesto 1 (0,4 mg, al 3%).

EM-TOF (m/z): 292 [M+1]⁺

Ejemplo comparativo 2: (E)-N-(3-metilbutil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 2)

De una manera similar a la etapa 7 del Ejemplo comparativo 1, se obtuvo el compuesto 2 (1,2 mg, al 7%) utilizando una solución de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico obtenida en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1 en THF (0,125 moles/l, 0,40 ml, 0,05 mmoles) y una solución de isoamilamina en THF (1 mol/l, 0,08 ml, 0,08 mmoles).

EM-TOF (m/z): 334 [M+1]⁺

Ejemplo comparativo 3: (E)-N-bencil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 3)

De una manera similar a la etapa 7 del Ejemplo comparativo 1, se obtuvo el compuesto 3 (1,3 mg, al 7%) utilizando una solución de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico obtenida en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, en THF (0,125 moles/l, 0,40 ml, 0,05 mmoles) y una solución de bencilamina en THF (1 mol/l, 0,08 ml, 0,08 mmoles).

EM-TOF (m/z): 354 [M+1]⁺

Ejemplo comparativo 4: (E)-N-(2-metoxietil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 4)

De una manera similar a la etapa 7 del Ejemplo comparativo 1, se obtuvo el compuesto 4 (0,5 mg, 3%) utilizando una solución de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico obtenida en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, en THF (0,125 moles/l, 0,40 ml, 0,05 mmoles) y una solución de 2-metoxietilamina en THF (1 mol/l, 0,08 ml, 0,08 mmoles).

EM-TOF (m/z): 322 [M+1]⁺

Ejemplo comparativo 5: (E)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 5)

El ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,18 g, 0,67 mmoles) obtenido en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, se disolvió en THF (4 ml) y a la solución se le añadió N-(2-metoxietil)metilamina (0,11 ml, 1,00 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,85 mmoles) e hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,18 g, 0,92 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 2

horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó secuencialmente la capa orgánica con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=25/1), obteniendo el compuesto 5 (0,22 g, al 99%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.97 (s, 3H), 3.20 (brm, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (brm, 2H), 7.20 (dd, $J = 7.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

10 TOF-MS (m/z); 336 [M+1]⁺

Ejemplo comparativo 6: (E)-N-(2-dimetilaminoetil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 6)

15 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 6 (0,06 g, al 42%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,12 g, 0,40 mmoles), obtenido en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N,N-dimetiletilendiamina (0,07 ml, 0,60 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,07 g, 0,52 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,11 g, 0,57 mmoles).

20 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2,18 (s, 6H), 2,40 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,38 (brm, 1H), 13,2 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z): 335 [M+1]⁺

25 **Ejemplo comparativo 7: (E)-N-{5-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-(2-morfolinoetoxi)fenil}metanosulfonamida (compuesto)**

Etapa 1

30 A una solución de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (6,37 g, 38,1 mmoles) en DMF (10,0 ml) se le añadió carbonato potásico (15,8 g, 114 mmoles) e hidrocloreuro de 2-(N-morfolino)etilcloruro (7,09 g, 38,1 mmoles), seguido de la agitación a 80°C durante 7 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4), se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se trató con una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico en acetato de etilo, obteniendo hidrocloreuro de 4-(2-morfolinoetoxi)-3-nitrobenzaldehído (6,07 g, al 50%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.24-4.00 (m, 10H), 4.78 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 11.6 (brs, 1H).

40 APCI-MS (m/z); 281 [M+H]⁺

Etapa 2

45 A una solución de hidrocloreuro de 4-(2-morfolinoetoxi)-3-nitrobenzaldehído obtenida en la etapa 1 (2,97 g, 9,38 mmoles) en diclorometano (10,0 ml) se le añadió ortoformato de trimetilo (15,0 ml, 13,7 mmoles) y una solución al 10% de ácido clorhídrico en metanol (5,00 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió carbonato potásico (10,0 g, 72,4 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se le añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Tras secar sobre sulfato sódico anhidro, el solvente se evaporó bajo presión reducida, obteniendo 4-dimetoximetil-1-(2-morfolinoetoxi)-2-nitrobenceno (2,98 g, 97%).

50 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,85 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,71 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,25 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), -5,39 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

55 ESI-MS (m/z); 327 [M+H]⁺

Etapa 3

60 A una solución de 4-dimetoximetil-1-(2-morfolinoetoxi)-2-nitrobenceno obtenida en la etapa 2 (2,97 g, 9,10 mmoles) en etanol (30,0 ml) se le añadió óxido de platino (0,02 g, 0,10 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó el solvente del filtrado bajo presión reducida y el producto crudo resultante se cristalizó a partir de solvente mixto de acetato de etilo/hexano (1/1), obteniendo 5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetoxi)anilina (0,70 g, al 26%).

65 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 2,57 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,78 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,72 (brt, $J = 4,7$ Hz,

4H), 3,91 (brs, 2H), 4,12 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 6,76-6,81 (m, 3H).

ESI-MS (m/z); 297 [M+H]⁺

5 Etapa 4

A una solución de 5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetoxi)anilina obtenida en la etapa 3 (0,27 g, 0,91 mmoles) en diclorometano (2,00 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,42 mmoles) y piridina (0,50 ml, 6,18 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido hidroclicórico (3 moles/l, 3,00 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó el solvente bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo, después metanol/cloroformo=1/6), obteniendo 3-metanosulfonilamino-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído (0,28 g, al 95%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,56 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,70 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,80 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,28 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,91 (s, 1H).

20 ESI-MS (m/z); 327 [M-H]⁻

Etapa 5

A una solución de 3-metanosulfonilamino-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído obtenida en la etapa 4 (0,27 g, 0,83 mmoles) en DMF (5,0 ml) se le añadió yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio, obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 1 (0,40 g, 0,77 mmoles), y carbonato potásico (0,23 g, 1,66 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, y la agitación adicional a 60°C durante 11 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se evaporó el solvente bajo presión reducida, se purificó el producto crudo mediante cromatografía de gel de sílice [gel de sílice Chromatorex NH (marca comercial registrada), Fuji Silysia Chemical Ltd. ligado químicamente y modificado con amina; acetato de etilo, después metanol/acetato de etilo=1/19] y se cristalizó a partir de acetato de etilo, obteniendo el compuesto 7 (0,05 g, al 14%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,58-2,61 (m, 6H), 2,94 (s, 3H), 3,87 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

35 ESI-MS (m/z); 443 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 8: (E)-5-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-(2-morfolinoetoxi)benzamida (compuesto 8)

40 Etapa 1

Se añadió bromo (4,30 ml, 83,5 mmoles) a una solución de 4-hidroxibenzaldehído (10,0 g, 81,9 mmoles) en cloroformo (100 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y el solvente de la capa orgánica se evaporó bajo presión reducida, obteniendo 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento cuantitativo).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 6,27 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,9, 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,83 (s, 1H).

50 ESI-MS (m/z); 199, 201 [M-H]⁻

Etapa 2

55 De manera similar a la etapa 1 del Ejemplo comparativo 7, se obtuvo hidroclicloruro de 3-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído (10,9 g, al 49%) utilizando 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, el cual se obtuvo en la etapa 1 (14,3 g, 71,0 mmoles), carbonato potásico (20,0 g, 145 mmoles) e hidroclicloruro de 2-(N-morfolino)etilcloruro (13,5 g, 72,6 mmoles).

60 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,65 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,73 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,26 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,84 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 314, 316 [M+H]⁺

Etapa 3

De manera similar a la etapa 2 del Ejemplo comparativo 7, se obtuvo 1-bromo-5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetoxi)benzoceno (4,57 g, al 98%) mediante la utilización de hidrocloreto de 3-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído, el cual se obtuvo en la etapa 2 (4,08 g, 13,0 mmoles), ortoformato de trimetilo (20,0 ml, 18,3 mmoles) y una solución al 10% de ácido clorhídrico en metanol (10 ml).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,60 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,85 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,71 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,25 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 327 [M+H]⁺

Etapa 4

Una solución de 1-bromo-5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetoxi)benzoceno (3,11 g, 8,63 mmoles) obtenida en la etapa 3, en THF (40,0 ml), se enfrió a -78°C , a la que se le añadió n-butil-litio (1,60 moles/l, 20,0 ml, 32,0 mmoles) gota a gota durante 3 minutos, seguido de la agitación a -78°C durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción hielo seco y se agitó durante 3 horas bajo calentamiento hasta la temperatura ambiente. Se evaporó bajo presión reducida el solvente de la mezcla de reacción. Al residuo se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de acetato amónico (30 ml), se purificó mediante cromatografía en una columna HP-20 (agua, después acetonitrilo/agua=2/1) y finalmente se cristalizó a partir de un solvente mixto de acetato de etilo/hexano (1/1), obteniendo ácido 5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetoxi)benzoico (0,58 g, al 21%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2,64 (brt, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,28 (s, 6H), 3,70 (brt, $J = 4,8$ Hz, 4H), 4,19 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,31 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 362 [M+H]⁺

Etapa 5

A una solución de ácido 5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetoxi)benzoico (0,40 g, 1,23 mmoles) obtenida en la etapa 4, en DMF (5,00 ml), se le añadió una sal amónica de 1-hidroxibenzotriazol (0,30 g, 1,97 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,35 g, 1,84 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 35 horas. Se evaporó el solvente de la mezcla de reacción bajo presión reducida y al residuo se le añadió ácido hidrocloreto (3 moles/l, 3,00 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Tras secar sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó el solvente bajo presión reducida, obteniendo 5-formil-2-(2-morfolinoetoxi)benzamida (0,25 g, al 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,87 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,71 (brt, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 5,80 (brs, 1H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 8,50 (brs, 1H), 8,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,98 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 279 [M+H]⁺

Etapa 6

De una manera similar a la etapa 5 del Ejemplo comparativo 7, se obtuvo el compuesto 8 (0,13 g, al 46%), mediante la utilización de 5-formil-2-(2-morfolinoetoxi)benzamida (0,20 g, 0,72 mmoles), la cual se obtuvo en la etapa 5, yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio (0,38 g, 0,72 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 4 del Ejemplo comparativo 1, y carbonato potásico (0,20 g, 1,45 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,84 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,71 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,27 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 5,71 (brs, 1H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,62 (brs, 1H), 10,1 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z): 393 [M+H]⁺

Ejemplo 9: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}morfolina (compuesto 9)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 9 (2,65 g, al 84%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (2,50 g, 9,47 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, morfolina (1,24 ml, 14,2 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,70 g, 11,2 mmoles) e

hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,54 g, 13,3 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3,50-3,80 (brm, 8H), 6,91 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 6H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 10,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 334 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 10: (E)-N-(2-morfolinoetil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 10)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 10 (0,24 g, al 55%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,30 g, 1,14 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 2-morfolinoetilamina (0,22 ml, 1,71 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,20 g, 1,31 mmoles) e hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,31 g, 1,62 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,54 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,64 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,59 (q, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,76 (brt, $J = 4,8$ Hz, 4H), 6,92 (brm, 1H), 7,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 377 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 11: (E)-N-[2-(acetilamino)etil]-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 11)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 11 (0,30 g, al 64%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,35 g, 1,33 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-acetil-etilendiamina (0,41 ml, 4,01 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,23 g, 1,51 mmoles) e hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,36 g, 1,62 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,81 (s, 3H), 3,19-3,31 (m, 4H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,52-7,88 (m, 4H), 7,98 (brm, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,51 (brt, $J = 8,1$ Hz, 1H), 13,3 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 349 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 12: (E)-N-metil-5-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-(2-morfolinoetoxi)benzamida (compuesto 12)

Etapa 1

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo N-metil-5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetil)benzamida (0,16 g, al 94%), mediante la utilización de ácido 5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetoxi)benzoico (0,19 g, 0,59 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 4 del Ejemplo comparativo 8, hidrocloruro de metilamina (0,08 g, 1,18 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g, 0,85 mmoles) e hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,18 g, 1,17 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,56 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,75 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 8,43 (brs, 1H), 8,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,97 (s, 1H).

APCI-MS (m/z); 293 [M+H]⁺

Etapa 2

De una manera similar a la etapa 5 del Ejemplo comparativo 7, se obtuvo el compuesto 12 (0,06 g, al 25%), mediante la utilización de N-metil-5-dimetoximetil-2-(2-morfolinoetil)benzamida (0,16 g, 0,54 mmoles), la cual se obtuvo en la etapa 1, yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio (0,13 g, 0,85 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 4 del Ejemplo comparativo 1, y carbonato potásico (0,08 g, 1,18 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,56 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,85 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,07 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,76 (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,26 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,43-5,0 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 2,3, 8,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,53 (brs, 1H), 9,99 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 407 [M+H]⁺

Ejemplo 13: (E)-4-acetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 13)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 13 (0,69 g, al 98%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo

comparativo 1, 4-acetilpiperazina (0,73 g, 5,67 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,33 g, 2,17 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,51 g, 2,66 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,81 (s, 3H), 3,42-3,63 (brm, 8H), 7,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,52-7,68 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 375 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 14: (E)-N-metil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 14)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 15, se obtuvo el compuesto 14 (0,12 g, al 55%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,20 g, 0,76 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, hidrocloreto de metilamina (0,08 g, 1,19 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,20 g, 1,06 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,79 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50-7,88 (m, 7H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,42 (brm, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 278 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 15: hidrocloreto de (E)-N,N-dietil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 15)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre de compuesto 15, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, dietilamina (0,29 ml, 2,80 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,51 g, 2,67 mmoles). A continuación, se disolvió la base libre del compuesto 15 en ácido acético (5 ml) y se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración, obteniendo el compuesto 15 (0,11 g, al 18%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,10 (brm, 6H), 3,27-3,37 (brm, 4H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,49-7,64 (m, 3H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 10,9 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 320 [M+H]⁺

Ejemplo 16: hidrocloreto de (E)-4-etilendioxi-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperidina (compuesto 16)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del Compuesto 16, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (0,36 ml, 2,81 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,51 g, 2,67 mmoles) y seguidamente se trató la base libre del compuesto 16 con solución 4 moles/lol de ácido clorhídrico-acetato de etilo, obteniendo el compuesto 16 (0,56 g, al 76%) de una manera similar al Ejemplo comparativo 15.

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,61-1,71 (brm, 4H), 4,17-4,39 (brm, 8H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,47-7,64 (m, 3H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 11,0 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 390 [M+H]⁺

Ejemplo 17: 1,1-dimetiletiléster de ácido (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazín-1-carboxílico (compuesto 17)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 17 (0,27 g, al 33%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 4-(terc-butoxicarbonil)piperazina (0,53 g, 2,84 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,33 g, 2,17 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,51 g, 2,66 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,41 (s, 9H), 3,23-3,57 (brm, 8H), 7,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 431 [M-H]⁻

Ejemplo 18: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 18)

65

Etapa 1

A la solución de compuesto 17 (0,27 g, 0,62 mmoles) en metanol (2 ml) se le añadió solución al 10% de ácido clorhídrico-metanol (2 ml), seguido de agitación a 60°C durante 30 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se evaporó el metanol, obteniendo dihidrocloruro del compuesto 18 (0,21 g, al 74%).

5

Etapa 2

Al dihidrocloruro del compuesto 18 (0,10 g) obtenido en la etapa 1, se añadió cloroformo (20ml) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y seguidamente se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con solución hipersalina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Tras recristalizar el residuo a partir de acetato de etilo, el cristal obtenido se lavó con solvente mixto de acetato de etilo/hexano (1:1), obteniendo el compuesto 18 (0,022 g, al 27%).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,78-3,02 (m, 4H), 3,32-3,89 (m, 4H), 7,20-7,52 (m, 7H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 10,8 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 333 [M+H]⁺

Ejemplo 19: (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazín-1-carbaldehído (compuesto 19)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 19 (0,34 g, al 99%), mediante la utilización de compuesto 18 (0,40 g, 0,95 mmoles), ácido fórmico (0,03 ml), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,27 g, 1,96 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,17 g, 0,90 mmoles).

25

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,45-3,57 (brm, 8H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 361 [M+H]⁺

Ejemplo 20: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-metilpiperidina (compuesto 20)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 20 (160 mg, al 25%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 4-metilpiperidina (0,34 ml, 2,84 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,41 ml, 3,73 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,02-1,16 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 3H), 2,82-2,94 (brm, 4H), 7,20 (dt, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 7,76 (brd, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 346 [M+H]⁺

Ejemplo 21: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-metilpiperazina (compuesto 21)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 21 (230 mg, al 35%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-metilpiperazina (0,315 ml, 2,84 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,41 ml, 3,73 mmoles).

50

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,20 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 4H), 3,47-3,53 (m, 4H), 7,21 (dt, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,50-7,66 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 7,77 (brd, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 347 [M+H]⁺

Ejemplo 22: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(2-pirimidinil)piperazina (compuesto 22)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 22 (56,0 mg, al 7%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-(2-pirimidinil)piperazina (674 mg, 2,84 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,41 ml, 3,73 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,45-3,56 (brm, 4H), 3,75-3,84 (brm, 4H), 6,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,40 (dt, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 4H), 7,66 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,79 (brd, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 13,2 (brs, 1H).

65

ESI-MS (m/z); 411 [M+H]⁺

Ejemplo 23: (E)-4-(2-furoil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 23)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 23 (436 mg, al 53%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-(2-furoil)piperazina (512 mg, 2,84 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,48-3,81 (brm, 8H), 6,63 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,49-7,68 (m, 4H), 7,78-7,84 (m, 3H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 13,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 427 [M+H]⁺

Ejemplo 24: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (compuesto 24)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 24 (98,9 mg, al 12%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, hidrocloreto de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (555 mg, 2,84 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,66 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.57 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 4.01-4.03 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.58 (m, 10H), 7.64 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 13.2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 406 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 25: (E)-N-[2-(2-piridil)etil]-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 25)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 25 (238 mg, al 34%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 2-(2-aminoetil)piridina (0,34 ml, 2,84 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,18-7,30 (m, 3H), 7,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,51-7,86 (m, 8H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,50 (brd, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,57 (brt, *J* = 5,5 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 369 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 26: hidrocloreto de (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-N-[3-(2-oxopirrolidín-1-il)propil]benzamida (compuesto 26)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 26, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,27 ml, 1,93 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles), y seguidamente la base libre del compuesto 26 se disolvió en ácido acético (5,00 ml) y se añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (1,00 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se separó mediante filtración, obteniendo el compuesto 26 (124 mg, al 15%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,70 (quin, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,93 (quin, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,23 (brt, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,21 (dt, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,39 (dt, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,67 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,71-7,88 (m, 4H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 389 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 27: (E)-N-{3-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}metanosulfonamida (compuesto 27)

De una manera similar a la etapa 5 del Ejemplo comparativo 1, se obtuvo el compuesto 27 (50,0 mg, al 6%), mediante la utilización de yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio (880 mg, 3,01 mmoles), N-(3-formilfenil)metanosulfonamida (880 mg, 3,01 mmoles) y carbonato potásico (694 mg, 5,02 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,42-7,53 (m, 9H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 314 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 28: hidrocloreto de (E)-N-{3-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}bencenosulfonamida (compuesto 28)

5 De una manera similar a la etapa 5 del Ejemplo comparativo 1, se obtuvo una base libre del compuesto 28, mediante la utilización de yoduro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio (672 mg, 2,3 mmoles), N-(3-formilfenil)bencenosulfonamida (500 mg, 1,91 mmoles) y carbonato potásico (528 mg, 3,82 mmoles) y seguidamente la base libre del compuesto 28 se trató con una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo, obteniendo el compuesto 28 (85,3 mg, al 12%) de una manera similar al Ejemplo comparativo 15.

10 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 6,85-7,10 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36-7,55 (m, 7H), 7,23-7,64 (m, 4H), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

15 APCI-MS (m/z); 376 [M+H]⁺

Ejemplo 29: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(etoxicarbonilmetil)piperazina (compuesto 29)

20 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 29 (86,7 mg, al 11%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-(etoxicarbonilmetil)piperazina (490 mg, 2,84 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles).

25 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,48-2,55 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,51-3,68 (m, 4H), 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 4H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,66 (brd, $J = 8,2$ Hz, 2H), 13,2 (br, 1H).

30 APCI-MS (m/z); 419 [M+H]⁺

Ejemplo 30: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperazina (compuesto 30)

35 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 30 (363 mg, al 42%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-(etoxicarbonilmetil)piperazina (606 mg, 2,84 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles).

40 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,49-2,54 (m, 4H), 3,21 (s, 2H), 3,35-3,58 (m, 10H), 7,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,50-7,66 (m, 4H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,19 (brd, $J = 8,1$ Hz, 2H), 13,2 (br, 1H).

45 APCI-MS (m/z); 460 [M+H]⁺

Ejemplo 31: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)metilpiperazina (compuesto 31)

50 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 31 (246 mg, al 28%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)metilpiperazina (626 mg, 2,85 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,66 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles).

55 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,48-2,49 (m, 4H), 3,41 (br, 6H), 5,98 (s, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 4H), 7,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,19 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

60 APCI-MS (m/z); 467 [M+H]⁺

Ejemplo 32: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-etoxicarbonilpiperazina (compuesto 32)

65 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 32 (346 mg, al 45%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, etil-éster de ácido 1-piperazina carboxílico (0,42 ml, 2,84 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,27-3,43 (m, 8H), 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,19 (brd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 405 [M+H]⁺

Ejemplo 33: hidrocloreto de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-metoxipiperidina (compuesto 33)

5 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 33, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,30 g, 1,14 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 4, 4-metoxipiperidina (200 mg, 1,71 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (305 mg, 1,60 mmoles) y N-metilmorfolina (0,3 ml, 32,28 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 33 en acetato de etilo (5,00 ml) y se añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-dioxano (1,00 ml),
10 seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se filtró, obteniendo el compuesto 33 (45,7 mg, al 10%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,43 (br, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 1H), 4,64 (br, 4H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H),
15 7,62 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 362 [M+H]⁺

20 **Ejemplo 34: hidrocloreto de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-metanosulfonilpiperidina (compuesto 34)**

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 34, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,40 g, 1,52 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 4-metanosulfonilpiperidina (469 mg, 2,35 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (410 mg, 2,13 mmoles) y N-metilmorfolina (0,34 ml, 3,03 mmoles) y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 34 en acetato de etilo (5,00 ml) y se añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (1,00 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se separó mediante filtración, obteniendo el compuesto 34 (8,2 mg, al 1,2%).

30 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,16 (br, 2H), 3,37 (br, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (br, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31-7,43 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 410 [M+H]⁺

35 **Ejemplo 35: hidrocloreto de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(2-piridil)piperazina (compuesto 35)**

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 35, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (0,50 g, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 2-piridilpiperazina (671 mg, 2,84 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,84 ml, 7,64 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 35 en ácido acético (5,00 ml) y se añadió solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (1,00 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se separó mediante filtración, obteniendo el compuesto 35 (190 mg, al 23%).

45 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,60-3,81 (m, 8H), 6,96 (brt, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,47-7,62 (m, 4H), 7,65 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,95-8,06 (m, 2H), 8,19 (brd, *J* = 8,1 Hz, 1H).

50 APCI-MS (m/z); 410 [M+H]⁺

Ejemplo 36: hidrocloreto de (E)-4-acetil-1-{3-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 36)

55 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 36, mediante la utilización de ácido (E)-3-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo de una manera similar a la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-acetilpiperazina (490 mg, 3,82 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,66 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles) y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 36 en acetato de etilo (5,00 ml) y se añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (1,00 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se separó mediante filtración, obteniendo el compuesto 36 (491 mg, al 69%).

60 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,02 (s, 3H), 3,51-3,61 (brm, 8H), 7,19 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,30 (brd, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (brd, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,44-7,66 (m, 4H), 7,75 (brm, 1H), 7,80 (brd, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,21, (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

65 APCI-MS (m/z); 375 [M+H]⁺

Ejemplo 37: hidrocloreto de (E)-4-{3-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}morfolina (compuesto 37)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 37, mediante la utilización de ácido (E)-3-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo de una manera similar a la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, morfolina (0,33 ml, 3,82 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,66 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles) y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 37 en acetato de etilo (5,00 ml) y se añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (1,00 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se separó mediante filtración, obteniendo el compuesto 37 (240 mg, al 34%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,50-3,90 (brm, 8H), 7,20 (brt, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (brd, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (brd, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,66 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (brd, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

APCI-MS (*m/z*); 334 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 38: hidrocloreto de (E)-N-[2-(acetilamino)etil]-3-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 38)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 38 (240 mg, al 36%), mediante la utilización de ácido (E)-3-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo de una manera similar a la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-acetiletilendiamina (290 mg, 3,82 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,66 mmoles) y N-metilmorfolina (420 µl, 3,82 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,82 (s, 3H), 3,22-3,35 (m, 4H), 7,21 (dt, *J* = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,37-7,99 (m, 7H), 8,19 (brs, 1H), 8,20 (brt, *J* = 8,4 Hz, 1H), 13,3 (brs, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 349 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 39: (E)-N-(1-acetilpiperidín-4-il)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 39)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 39 (156 mg, al 21%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 4-amino-1-acetilpiperidina (507 mg, 2,84 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (650 µl, 5,73 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,53-1,62 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,82 (brd, *J* = 10,7 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 7,18-7,42 (m, 3H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (brd, *J* = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 389 [M+H]⁺

Ejemplo 40: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(pivaloil)piperazina (compuesto 40)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 40 (74,7 mg, al 10%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-pivaloilpiperazina (587 mg, 2,84 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (1,04 ml, 9,55 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,19 (s, 9H), 3,31-3,59 (m, 8H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,67 (m, 3H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,19 (brd, *J* = 8,3 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 417 [M+H]⁺

Ejemplo 41: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(morfolinocarbonil)piperazina (compuesto 41)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 41 (491 mg, al 58%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, hidrocloreto de N-morfolinocarbonilpiperazina (223 mg, 0,947 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (333 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (1,00 ml, 9,55 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,15-3,28 (m, 8H), 3,54-3,57 (m, 8H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,69 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (brd, *J* = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 446 [M+H]⁺

5

Ejemplo 42: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(terc-butoxicarbonilamino)piperidina (compuesto 42)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 42 (242 mg, al 29%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 4-(terc-butoxicarbonilamino)piperidina (538 mg, 2,84 mmoles), monohidato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,420 ml, 3,82 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,14-1,16 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,61-1,98 (m, 2H), 2,88-3,31 (m, 2H), 3,51 (br, 2H), 4,29 (br, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66-7,70 (m, 3H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,19 (brd, *J* = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 447 [M+H]⁺

Ejemplo 43: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(acetilamino)piperidina (compuesto 43)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 43 (283 mg, al 39%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 4-(acetilamino)piperidina (404 mg, 2,84 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,42 ml, 3,82 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (brm, 2H), 1,78-1,98 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 3,06 (brm, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,48-7,66 (m, 3H), 7,76-7,86 (m, 3H), 8,19 (brd, *J* = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 389 [M+H]⁺

Ejemplo 44: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(isonicotinoil)piperazina (compuesto 44)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 44 (108 mg, al 13%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (477 mg, 1,81 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, dihidrocloreuro de 4-(isonicotinoil)piperazina (617 mg, 2,71 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (1,00 ml, 9,55 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,36-3,70 (m, 8H), 7,22 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,38-7,67 (m, 8H), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 8,20 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 8,68 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 438 [M+H]⁺

Ejemplo 45: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(nicotinoil)piperazina (compuesto 45)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 45 (58,6 mg, al 7%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, hidrocloreuro de 4-(nicotinoil)piperazina (617 mg, 2,71 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (1,00 ml, 9,55 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,33-3,58 (m, 8H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,68 (m, 7H), 7,83 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 3H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 2H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 438 [M+H]⁺

Ejemplo 46: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-benzoilpiperazina (compuesto 46)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 46 (168 mg, al 20%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, hidrocloreuro de 4-benzoilpiperazina (643 mg, 2,71 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (1,00 ml, 9,55 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,36-3,70 (m, 8H), 7,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,38-7,68 (m, 11H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

5 ESI-MS (m/z); 437 [M+H]⁺

Ejemplo 47: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(metanosulfonil)piperazina (compuesto 47)

10 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 47 (100 mg, al 13%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, hidrocloreto de 4-(metanosulfonil)piperazina (570 mg, 2,71 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,65 ml, 5,91 mmoles).

15 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,92 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 6H), 3,51-3,65 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,52-7,69 (m, 3H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

20 ESI-MS (m/z); 411 [M+H]⁺

Ejemplo 48: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]piperazina (compuesto 48)

25 A una solución de dihidrocloreto del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles) en THF (20 ml) se le añadieron etilamina (177 mg, 2,18 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (352 mg, 2,18 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución hipersalina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/acetona=1/1), obteniendo el compuesto 48 (350 mg, al 44%).

30 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,59 (br, 8H), 7,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 427 [M+H]⁺

Ejemplo 49: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(etoxicarbonil)piperidina (compuesto 49)

40 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 49 (3,04 g, al 59%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (3,38 g, 12,8 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, isonipecotato de etilo (2,4 ml, 15,4 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,94 g, 19,2 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,68 g, 19,2 mmoles) y N-metilmorfolina (2,8 ml, 25,6 mmoles).

45 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,02 (dd, *J* = 1,83, 6,1 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,85 (brs, 2H), 2,59-2,67 (m, 1H), 3,03 (brs, 2H), 4,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,18-7,27 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 404 [M+H]⁺

Ejemplo 50: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-carboxipiperidina (compuesto 50)

50 Se disolvió compuesto 49 (1,0 g, 2,80 mmoles) en etanol (40 ml), seguidamente a la solución se le añadió una solución acuosa 2 moles/l de hidróxido sódico (15,0 ml) a 0°C y se calentó hasta la temperatura ambiente. Tras agitar durante 6 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido hidroclicórico 2 moles/l y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo y metanol, obteniendo el compuesto 50 (654 mg, al 70%).

55 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,44-1,53 (m, 2H), 1,85 (brm, 2H), 2,71 (brs, 2H), 3,04-3,34 (brm, 3H), 4,30 (brm, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 3,3, 1,4 Hz, 2H), 7,50-7,65 (m, 4H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (s, 1H).

60 ESI-MS (m/z); 376 [M+H]⁺

Ejemplo 51: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(morfolinocarbonil)piperidina (compuesto 51)

65 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 51 (101 mg, al 34%), mediante la utilización de compuesto 50 (250 mg, 0,67 mmoles), morfolina (0,087 ml, 0,99 mmoles), monohidrato de 1-

hidroxibenzotriazol (133 mg, 0,870 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (178 mg, 0,93 mmoles).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,45-1,65 (m, 4H), 2,93-3,32 (brm, 3H), 3,43-4,03 (brm, 10H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,50-7,65 (m, 4H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 13,20 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 445 [M+H]⁺

10 Ejemplo comparativo 52: {(E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoilamino}acetato de metilo (compuesto 52)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 52 (1,65 g, al 87%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (1,50 g, 5,68 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, hidrocloreto de metil-éster de glicina (856 mg, 6,82 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,30 g, 8,52 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,63 g, 8,52 mmoles) y N-metilmorfolina (1,87 ml, 17,0 mmoles).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,62 (s, 3H), 3,90 (dd, *J* = 17,8, 5,7 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 336 [M+H]⁺

25 Ejemplo comparativo 53

Ácido {(E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoilamino}acético (compuesto 53)

Se disolvió el compuesto 52 (1,65 g, 4,93 mmoles) en THF (30 ml), seguidamente a la solución se le añadió una solución acuosa 2 moles/l de hidróxido sódico (15,0 ml) a 0°C, seguido de la agitación a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido hidrocloreto 2 moles/l y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo y metanol, obteniendo el compuesto 53 (662 mg, al 42%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,90 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,51-7,71 (m, 3H), 7,83 (dd, *J* = 21,8, 8,4 Hz, 4H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,76 (m, 1H), 13,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 322 [M+H]⁺

40 Ejemplo 54: (E)-4-acetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metoxibenzoil}piperazina (compuesto 54)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 54 (108 mg, al 14%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metoxibenzoico (500 mg, 1,70 mmoles), N-acetilpiperazina (327 mg, 2,55 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (300 mg, 2,22 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (456 mg, 2,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,41 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,99 (s, 3H), 3,13-3,66 (brm, 8H), 3,90 (s, 3H), 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 405 [M+H]⁺

50 Ejemplo 55: (E)-4-ciclopropanocarbonil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 55)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 55 (343 mg, al 87%) utilizando dihidrocloreto del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido ciclopropilcarboxílico (0,078 ml, 0,987 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,20 ml, 1,82 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,54-3,98 (m, 8H), 7,21 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,36-7,67 (m, 6H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 401 [M+H]⁺

65 Ejemplo 56: (E)-4-isobutiril-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 56)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 56 (201 mg, al 51%) utilizando

dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido 2-metilpropiónico (0,092 ml, 0,987 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,64 mmoles).

5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,68-0,78 (m, 6H), 3,33-3,79 (m, 9H), 7,21 (dt, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,39 (dt, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51-7,67 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 403 [M+H]⁺

10

Ejemplo 57: (E)-4-(2-tiofencarbonil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 57)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 57 (382 mg, al 88%) utilizando dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido 2-tiofencarboxílico (127 mg, 0,987 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,400 ml, 3,64 mmoles).

15

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,38-3,98 (m, 8H), 7,13 (dt, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,37-7,68 (m, 7H), 7,78 (t, $J = 8,3$ Hz, 3H), 8,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

20

ESI-MS (m/z); 443 [M+H]⁺

Ejemplo 58: (E)-4-(3-tiofencarbonil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 58)

25 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 58 (356 mg, al 82%) utilizando dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido 3-tiofencarboxílico (127 mg, 0,987 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,64 mmoles).

30 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,38-3,98 (m, 8H), 7,13 (dt, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,37-7,68 (m, 7H), 7,67-7,88 (m, 3H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 443 [M+H]⁺

35 **Ejemplo 59: (E)-4-etilaminocarbonil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 59)**

A una solución de dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles) en THF (20 ml) se le añadieron trietilamina (0,42 ml, 3,01 mmoles) e isocianato de etilo (117 mg, 1,65 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y los cristales depositados se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo el compuesto 59 (218 mg, al 55%).

40

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,33-3,44 (m, 8H), 6,55 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,50-7,67 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

45

ESI-MS (m/z); 404 [M+H]⁺

Ejemplo 60: (E)-4-butilil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 60)

50 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 60 (221 mg, al 61%) utilizando dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido n-butanoico (0,082 ml, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,64 mmoles).

55 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,50 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,81-3,98 (m, 8H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 403 [M+H]⁺

60

Ejemplo 61: hidrocloreto de (E)-4-aminoacetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 61)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)acetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina utilizando dihidrocloruro del compuesto 18 (800 mg, 2,18 mmoles), N-(terc-butoxicarbonil)glicina (314 mg, 1,79 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (315 mg, 2,56 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (482 mg, 2,51 mmoles) y N-metilmorfolina (0,80 ml, 7,28

65

mmoles). De una manera similar al Ejemplo 18, se trató (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)acetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina con solución al 10% de ácido clorhídrico-metanol, obteniendo el compuesto 61 (448 mg, al 64%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3,41-3,68 (m, 8H), 3,88-3,92 (brd, $J = 2,9$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,67 (m, 7H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,14 (brm, 1H), 8,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 390 [M+H] $^+$

10 **Ejemplo comparativo 62: (E)-N-(2-oxo-2-morfolinoetil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 62)**

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 62 (105 mg, al 36%), mediante la utilización de compuesto 53 (250 mg, 0,776 mmoles), morfolina (0,098 ml, 1,12 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (149 mg, 0,97 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (200 mg, 1,04 mmoles).

15 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3,15-3,31 (m, 1H), 3,40-3,59 (m, 8H), 4,13 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 24,8, 8,4$ Hz, 4H), 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,59 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).

20 ESI-MS (m/z); 391 [M+H] $^+$

Ejemplo comparativo 63: (E)-N-[2-(dietilamino)etil]-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 63)

25 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 63 (3,00 g, al 55%) mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (4,00 g, 15,1 mmoles), N,N-dietiletilendiamina (2,60 ml, 18,2 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,00 g, 19,70 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,10 g, 21,2 mmoles) y N-metilmorfolina (3,40 ml, 30,3 mmoles).

30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 2,54 (m, 8H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,51-7,69 (m, 3H), 7,81 (dd, $J = 18,3, 8,3$ Hz, 4H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 363 [M+H] $^+$

35 **Ejemplo 64: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-aminopiperidina (compuesto 64)**

El producto que se obtuvo mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles) en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 4-(terc-butoxicarbonilamino)piperidina (538 mg, 2,84 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,420 ml, 3,82 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se disolvieron en metanol (10,0 ml), y a la solución se le añadió solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (5,0 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se extrajo el residuo tras la adición de una solución acuosa saturada de carbonato potásico y acetato de etilo. El producto crudo se cristalizó a partir de acetato de etilo, obteniendo el compuesto 64 (435 mg, al 66%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15-1,20 (m, 2H), 1,72-2,00 (m, 2H), 2,79-3,60 (m, 7H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

50 ESI-MS (m/z); 347 [M+H] $^+$

Ejemplo 65: (E)-4-metoxiacetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 65)

55 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 65 (225 mg, al 62%), mediante la utilización de dihidrocloreuro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido metoxiacético (0,069 ml, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,64 mmoles).

60 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3,28 (s, 3H), 3,33-3,49 (m, 8H), 4,10 (s, 2H), 7,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51-7,67 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 405 [M+H] $^+$

Ejemplo 66: (E)-4-(3-metilbutiril)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 66)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 66 (207 mg, al 56%), mediante la utilización de dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido isovalérico (0,094 ml, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreuro de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,400 ml, 3,64 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,39-3,52 (m, 8H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,51-7,67 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 417 [M+H]⁺

Ejemplo 67: (E)-4-[4-metilfenilsulfonil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 67)

De una manera similar al Ejemplo 47, se obtuvo el compuesto 67 (210 mg, al 48%), mediante la utilización de dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), trietilamina (0,420 ml, 3,01 mmoles) y cloruro de p-toluenosulfonilo (376 mg, 1,97 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,42 (s, 3H), 2,94-3,26 (m, 4H), 3,39-3,57 (m, 4H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35-7,64 (m, 10H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 487 [M+H]⁺

Ejemplo 68: (E)-4-(2-metil-2-hidroxiopropionil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 68)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 68 (223 mg, al 60%), mediante la utilización de dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido α-hidroxiisobutírico (93,2 mg, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,64 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,52 (s, 6H), 3,71-3,99 (m, 8H), 5,65 (br, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,71-7,87 (m, 3H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 13,4 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 419 [M+H]⁺

Ejemplo 69: (E)-4-acetil-1-{2-cloro-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 69)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 69 (42 mg, al 30%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-clorobenzoico (100 mg, 0,34 mmoles), N-acetilpiperazina (64 mg, 0,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (67 mg, 0,44 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (90 mg, 0,47 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,41 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,04 (s, 3H), 3,12-3,91 (br, 8H), 6,71-7,69 (m, 8H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 409 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 70: (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-N-(metilcarbamoilmetil)benzamida (compuesto 70)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 70 (63 mg, al 24%), mediante la utilización de compuesto 53 (300 mg, 0,932 mmoles), hidrocloreuro de metilamina (65,0 mg, 0,960 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (159 mg, 1,04 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (215 mg, 1,12 mmoles) y N-metilmorfolina (0,220 ml, 2,00 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,59 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,19-3,45 (m, 1H), 3,82 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,51-7,71 (m, 3H), 7,84 (dd, *J* = 27,8, 8,4 Hz, 4H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,73 (m, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 335 [M+H]⁺

Ejemplo 71: (E)-4-(N-acetilamino)acetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 71)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 71 (320 mg, al 83%), mediante la utilización de dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), N-acetilglicina (105 mg, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (175 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,400 ml, 3,64 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1,98 (s, 3H), 3,42-3,58 (m, 8H), 3,94-3,98 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51-7,67 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,97 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 432 [M+H] $^+$

Ejemplo 72: (E)-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 72)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 72 (40 mg, al 10%), mediante la utilización de dihidrocloruro de compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (106 mg, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,64 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (s, 6H), 3,41-3,42 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 8H), 4,58 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,51-7,67 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 433 [M+H] $^+$

Ejemplo 73: (E)-4-acetil-1-{2-metil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 73)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 73 (37 mg, al 16%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metilbenzoico (174 mg, 0,60 mmoles), N-acetilpiperazina (114 mg, 0,892 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (118 mg, 0,873 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (160 mg, 0,835 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,41 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl $_3$) δ 2,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,19-3,49 (br, 4H), 3,57-3,85 (br, 4H), 6,86-7,52 (m, 8H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 389 [M+H] $^+$

Ejemplo 74: hidrocloreuro de (E)-4-hidroxiacetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 74)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 74, mediante la utilización de dihidrocloruro del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido glicólico (68,0 mg, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (178 mg, 1,29 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,64 mmoles) y después se disolvió la base libre del compuesto 74 en 1,4-dioxano (2,0 ml) y a la solución se le añadió la solución de 4 moles/l de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (2,0 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se filtró, obteniendo el compuesto 74 (200 mg, al 52%).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3,41-3,52 (m, 4H), 3,55-3,65 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 7,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46-7,66 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 391 [M+H] $^+$

Ejemplo 75: hidrocloreuro de (E)-4-metoxicarbonil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 75)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 75 (1,00 g, al 78%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (1,00 g, 2,97 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-metoxicarbonilpiperazina (970 mg, 4,47 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (520 mg, 3,85 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (800 mg, 4,17 mmoles) y N-metilmorfolina (1,30 ml, 11,8 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3,41-3,52 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,78-4,00 (m, 4H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 391 [M+H] $^+$

Ejemplo 76: (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-yl)vinil]benzoil} tiomorfolina hidrocloreto (Compuesto 76)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 76, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, tiomorfolina (0,307 ml, 3,05 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (333 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (1,00 ml, 9,55 mmoles), y después se disolvió la base libre del compuesto 76 en 1,4-dioxano (2,0 ml) y a la solución se le añadió solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (2,0 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se separó mediante filtración, obteniendo el compuesto 76 (443 mg, al 57%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,55-2,74 (m, 4H), 3,48-3,71 (m, 4H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 350 [M+H]⁺.

Ejemplo 77: (E)-4-(1-metilciclopropanocarbonil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 77)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 77 (311 mg, al 67%), mediante la utilización de dihidrocloreto del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (0,091 ml, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 3,64 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0,48-0,57 (m, 2H), 0,80-0,84 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 3,48-3,71 (m, 8H), 7,23 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 78: (E)-4-(3,3-dimetilbutiril)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 78)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 78 (201 mg, al 52%), mediante la utilización de dihidrocloreto del compuesto 18 (400 mg, 1,09 mmoles), ácido terc-butilacético (0,115 ml, 0,896 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,400 ml, 3,64 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (s, 9H), 2,25 (brs, 2H), 3,41-3,54 (m, 8H), 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 431 [M+H]⁺.

Ejemplo 79: (E)-N-[2-(etoxicarbonil)etil]-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 79)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 79 (123 mg, al 6%), mediante la utilización de (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (1,50 g, 5,68 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, hidrocloreto de etil-éster de β-alanina (1,05 g, 6,81 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,30 g, 8,52 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,63 g, 8,52 mmoles) y N-metilmorfolina (1,87 ml, 17,0 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,58 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,39-3,53 (m, 2H), 4,0 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,49-7,72 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 16,3, 8,4 Hz, 4H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (m, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 80: (E)-N-metil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperidina-4-carboxamida (compuesto 80)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 80 (22 mg, al 7%), mediante la utilización de compuesto 50 (300 mg, 0,80 mmoles), hidrocloreto de metilamina (64,8 mg, 0,96 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (184 mg, 1,2 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (230 mg, 1,2 mmoles) y N-metilmorfolina (0,264 ml, 2,4 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,14-3,65 (m, 9H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H),

7,50-7,68 (m, 3H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 389 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 81: (E)-N,N-dietil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperidín-4-carboxamida (compuesto 81)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 81 (48 mg, al 14%), mediante la utilización de compuesto 50 (300 mg, 0,80 mmoles), dietilamina (0,099 ml, 0,96 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (184 mg, 1,20 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (230 mg, 1,20 mmoles) y N-metil morfolina (0,13 ml, 1,20 mmoles).

10

15

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51-1,59 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,82-3,29 (m, 4H), 3,35-3,43 (m, 4H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 431 [M+H]⁺.

Ejemplo 82: (E)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}homopiperazina (compuesto 82)

20

25

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 82 (1,52 g, al 30%), mediante la utilización de ácido (E)-4-{2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (3,00 g, 11,4 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-(terc-butoxicarbonil)homopiperazina (3,41 g, 17,0 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,99 g, 14,7 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,05 g, 15,9 mmoles) y N-metil morfolina (4,13 ml, 37,6 mmoles).

30

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (s, 9H), 1,52 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 3,33-3,69 (m, 8H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: 1,1-dimetiletil-éster de ácido (E)-4-{2-cloro-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazín-1-carboxílico (compuesto 83)

35

40

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 83 (157 mg, al 34%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-clorobenzoico (300 mg, 1,00 mol), N-(terc-butoxicarbonil)piperazina (280 mg, 1,51 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (199 mg, 1,30 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (268 mg, 1,40 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47 (s, 9H), 3,23-3,57 (m, 6H), 3,71-3,89 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,1-10,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 467 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 84: (E)-4-{2-metil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazín-1-carbaldehído (compuesto 84)

50

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 84 (4,5 mg, al 13%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metilbenzoico (221 mg, 0,761 mmoles), N-formilpiperazina (0,120 ml, 1,13 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (151 mg, 0,982 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (203 mg, 1,06 mmoles).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,37 (s, 3H), 3,25-3,32 (br, 4H), 3,51-3,85 (br, 4H), 6,88 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,42-7,53 (m, 4H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,1 (br, 1H).

55

ESI-MS (m/z); 375 [M+H]⁺.

Ejemplo 85: dihidrocloreuro de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}homopiperazina (compuesto 85)

60

A una solución de compuesto 82 (100 mg, 0,224 mmoles) en metanol (10,0 ml) se le añadió una solución al 10% de ácido clorhídrico-metanol (10,0 ml), seguido de agitación a 60°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, los cristales depositados se recogieron mediante filtración, obteniendo el compuesto 85 (48,7 mg, al 47%).

65

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,00-2,18 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 4H), 3,45-3,69 (m, 4H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,37 (br, 2H), 9,60 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 86: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperidín-4-carboxamida (compuesto 86)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 86 (89 mg, al 22%), mediante la utilización de compuesto 50 (400 mg, 1,06 mmoles), sal 1-hidroxibenzotriazol monoamonio (400 mg, 1,6 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (307 mg, 1,6 mmoles) y N-metilmorfolina (0,350 ml, 3,18 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47 (brs, 2H), 1,72 (brs, 2H), 2,49 (m, 1H), 3,34 (brs, 2H), 3,45 (brs, 2H), 6,82 (brs, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 375 [M+H]⁺.

Ejemplo 87: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-hidroxipiperidina (compuesto 87)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo compuesto 87 (99,1 mg, al 15%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,89 mmoles), 4-hidroxipiperidina (230 mg, 2,27 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (434 mg, 2,84 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (543,5 mg, 2,84 mmoles) y N-metilmorfolina (0,623 ml, 5,67 mmoles).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (brs, 2H), 1,74 (brs, 2H), 3,20 (brs, 2H), 3,48 (brs, 2H), 3,73 (brs, 1H), 4,81 (br, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 348 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 88: (E)-N-metil-N-(2-oxo-2-morfolinoetil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 88)

Etapa 1

El producto obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (1,50 g, 5,68 mmoles), hidrocloreto de etil-éster de sarcosina (1,05 g, 6,81 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,31 g, 6,81 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,63 g, 8,52 mmoles) y N-metilmorfolina (1,87 ml, 17,0 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se neutralizó mediante la adición de solución acuosa 2 moles/l de hidróxido sódico (20 ml) y la mezcla se filtró, obteniendo (E)-N-metil-N-carboximetil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (1,04 g, al 55%).

Etapa 2

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 88 (218 mg, al 61%), mediante la utilización de (E)-N-metil-N-carboximetil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (300 mg, 0,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 1, morfolina (0,093 ml, 1,07 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (205 mg, 1,34 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (256 mg, 1,34 mmoles) y N-metilmorfolina (0,294 ml, 2,67 mmoles).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,94 (s, 3H), 3,20-3,60 (m, 8H), 4,33 (s, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 3H), 7,73-7,80 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 89: (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperidín-2-ona (compuesto 89)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 89 (309 mg, al 60%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, piperidín-2-ona (284 mg, 2,83 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (332 mg, 2,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (850 ml, 7,73 mmoles).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,20-3,28 (m, 2H), 3,55-3,64 (m, 2H), 4,00-4,04 (brs, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,13 (br, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 90: (E)-4-(3-metil-3-hidroxitubiril)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 90)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 90 (204 mg, al 66%), mediante la utilización de dihidrocloruro de compuesto 18 (320 mg, 0,963 mmoles), ácido β-hidroxiisovalérico (85,0 mg, 0,718 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (126 mg, 0,932 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (193 mg, 1,01 mmoles) y N-metilmorfolina (0,322 ml, 2,93 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,36-3,55 (m, 8H), 4,76 (br, 1H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 433 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 91: (E)-N-(3-oxo-3-morfolinopropil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 91)Etapa 1

Se disolvió compuesto 79 (1,0 g, 2,75 mmoles) en THF (30 ml) y a la solución se le añadió una solución acuosa 2 moles/l de hidróxido sódico (20 ml), seguido de la neutralización y la filtración, obteniendo (E)-N-(2-carboxietil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (710 mg, al 77%).

Etapa 2

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo compuesto 91 (466 mg, al 66%), mediante la utilización de (E)-N-(2-carboxietil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (300 mg, 0,900 mmoles), morfolina (0,094 ml, 1,07 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (206 mg, 1,34 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (257 mg, 1,34 mmoles) y N-metilmorfolina (0,295 ml, 2,69 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,57-2,63 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 3H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,44-3,55 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,69-7,87 (m, 4H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,51 (m, 1H).

ESI-MS (m/z); 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 92: (E)-N,N-dimetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperidín-4-carboxamida (compuesto 92)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo compuesto 92 (27 mg, al 5%), mediante la utilización de compuesto 50 (500 mg, 1,33 mmoles), hidrocloreuro de dimetilamina (230 mg, 1,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (306 mg, 2,00 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (383 mg, 2,00 mmoles) y N-metilmorfolina (0,439 ml, 4,00 mmoles).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,43 (brs, 2H), 1,53 (brs, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,92 (brs, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,20 (brs, 2H), 4,00 (brs, 1H), 4,44 (brs, 1H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 403 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 93: (E)-N-[2-(dietilcarbamoil)etil]-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 93)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 93 (119 mg, al 24%), mediante la utilización de (E)-N-(2-carboxietil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (400 mg, 1,25 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 1 del Ejemplo comparativo 91, dietilamina (0,155 ml, 1,5 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (287 mg, 1,88 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (359 mg, 1,88 mmoles) y N-metilmorfolina (0,041 ml, 3,7 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,39 (s, 1H), 3,19 (dd, J = 12,6, 6,9 Hz, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 12,9, 6,9 Hz, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,43-7,62 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 19,5, 8,3 Hz, 5H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 13,1 (s, 1H).

APCI-MS (m/z); 391 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 94: (E)-N-dietilcarbaomilmetil-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 94)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 94 (103 mg, al 29%), mediante la utilización de compuesto 53 (300 mg, 0,932 mmoles), dietilamina (123 mg, 1,12 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (214 mg, 1,40 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (268 mg, 1,40 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,27-3,36 (m, 4H), 4,10 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,53-7,71 (m, 3H), 7,86 (dd, J = 26,4, 8,1 Hz, 4H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 13,2 (s, 1H).

5

ESI-MS (m/z); 377 [M+H]⁺.

Ejemplo 95: dihidrocloruro de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metilbenzoil}piperazina (compuesto 95)

10 Etapa 1

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo 1,1-dimetiletil-éster del ácido (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metilbenzoil}piperazina (980 mg, al 66%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metilbenzoico (970 mg, 3,32 mmoles), N-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)piperazina (926 mg, 4,98 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (661 mg, 4,32 mmoles) e hidroccloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (891 mg, 4,65 mmoles).

15

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,24-3,28 (br, 2H), 3,36-3,38 (br, 2H), 3,50-3,56 (br, 2H), 3,76-3,82 (br, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 5H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,1 (br, 1H).

20

ESI-MS (m/z); 447 [M+H]⁺.

25 Etapa 2

25

1,1-Dimetiletil-éster de ácido (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metilbenzoil}piperazín-1-carboxílico (980 mg, 2,20 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 1, se trató con solución al 10% de ácido clorhídrico-metanol, obteniendo el compuesto 95 (585 mg, al 77%).

30

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H), 3,04-3,41 (br, 4H), 3,55-3,60 (br, 4H), 7,14-7,64 (m, 8H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,35-9,45 (br, 2H).

ESI-MS (m/z); 347 [M+H]⁺.

35 **Ejemplo 96: (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-1-metilpiperazín-2-ona (compuesto 96)**

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 96 (198 mg, al 46%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (400 mg, 1,19 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-metilpiperazín-2-ona (780 mg, 5,18 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (210 mg, 1,55 mmoles), hidroccloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (320 mg, 1,70 mmoles) y N-metilmorfolina (0,70 ml, 6,37 mmoles).

40

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,87 (s, 3H), 3,37-3,39 (m, 2H), 3,60-3,82 (br, 2H), 4,03-4,09 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

45

ESI-MS (m/z); 360 [M+H]⁺.

50 **Ejemplo comparativo 97: dihidrocloruro de (E)-N-(3-morfolinopropil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 97)**

El producto crudo obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,89 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-(3-aminopropil)morfolina (0,365 ml, 2,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (333 mg, 2,46 mmoles), hidroccloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (510 mg, 2,67 mmoles) y N-metilmorfolina (0,75 ml, 6,82 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo una base libre del compuesto 97. A continuación, se disolvió la base libre del compuesto 97 en acetato de etilo (5,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (1,00 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado en la mezcla de reacción se separó mediante filtración, obteniendo compuesto 97 (340 mg, al 78%).

55

60

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,98 (br, 2H), 3,03-3,12 (m, 4H), 3,34-3,44 (m, 4H), 3,73-3,97 (m, 4H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,71 (br, 1H).

65

ESI-MS (m/z); 391 [M+H]⁺.

Ejemplo 98: (E)-4-(3-metoxipropionil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 98)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 98 (220 mg, al 59%), mediante la utilización de dihidrocloruro de compuesto 18 (400 mg, 0,99 mmoles), ácido β-3-metoxipropiónico (84,4 mg, 0,82 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (178 mg, 1,32 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y N-metilmorfolina (0,4 ml, 1,64 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 8H), 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 99: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(morfolinocarbonilamino)piperidina (compuesto 99)

Se disolvió el compuesto 64 (500 mg, 1,19 mmoles) en diclorometano y a la solución se le añadió trietilamina (0,498 ml, 3,57 mmoles), cloruro de 4-morfolinocarbonilo (468 mg, 2,62 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (200,2 mg, 1,04 mmoles), 0°C seguido de la agitación durante 4 horas, obteniendo el compuesto 99 (1,5 mg, al 0,3%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 (brs, 4H), 1,77 (brs, 4H), 3,18-3,53 (m, 9H), 6,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,53-7,65 (m, 4H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 460 [M+H]⁺.

Ejemplo 100: (E)-4-(2-metoxiacetil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-2-metilbenzoil}piperazina (compuesto 100)

A una solución de ácido metoxiacético (0,019 ml, 0,24 mmoles) en THF (5,0 ml) se le añadieron compuesto 95 (0,10 g, 0,29 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (52 mg, 0,337 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (69 mg, 0,36 mmoles), seguido de la agitación a 60°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (4,0 ml) y se extrajo. La capa orgánica se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=10/1) y al producto se le añadió acetato de etilo, y seguidamente se recogió el precipitado mediante filtración, obteniendo el compuesto 100 (39 mg, al 39%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,19 (brs, 2H), 3,29 (brs, 3H), 3,37 (brs, 2H), 3,51 (brs, 2H), 4,10 (brd, 2H), 7,21 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,67-7,50 (m, 3H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 13,18 (s, 1H)

APCI-MS (m/z); 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 101: dihidrocloruro de (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-metilpiperazina (compuesto 101)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 101, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (250 mg, 0,83 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, (S)-(+)-2-metilpiperazina (170 mg, 1,66 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (217 mg, 1,60 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (303 mg, 1,58 mmoles) y N-metilmorfolina (0,23 ml, 2,08 mmoles), y después se disolvió la base libre del compuesto 101 en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 101 (158 mg, al 45%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (br, 3H), 2,75 (br, 1H), 3,05-3,34 (m, 6H), 7,22 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,47-9,51 (m, 1H), 9,65 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 102: dihidrocloruro de (R)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-metilpiperazina (compuesto 102)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 102, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (250 mg, 0,83 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, (R)-(+)-2-metilpiperazina (170 mg, 1,66 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (217

mg, 1,60 mmoles), hidroclicloro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (303 mg, 1,58 mmoles) y N-metilmorfolina (0,23 ml, 2,08 mmoles), y seguidamente la base libre del compuesto 102 se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 102 (50 mg, al 14%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (br, 3H), 2,75 (br, 1H), 3,09-3,45 (m, 6H), 7,22 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,47-9,51 (m, 1H), 9,65 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 103: dihidroclicloro de (S*,S*)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3,5-dimetilpiperazina (compuesto 103)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 103, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (250 mg, 0,83 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 2,6-dimetilpiperazina (243 mg, 1,66 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (217 mg, 1,60 mmoles), hidroclicloro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (303 mg, 1,58 mmoles) y N-metilmorfolina (0,23 ml, 2,08 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 103 en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se cristalizó el residuo a partir de acetona, obteniendo el compuesto 103 (140 mg, al 51%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (br, 6H), 3,03-3,33 (br, 4H), 4,5 (br, 2H), 7,24 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,48-9,51 (m, 1H), 9,87-9,90 (m, 1H).

APCI-MS (m/z); 361 [M+H]⁺.

Ejemplo 104: dihidroclicloro de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-etilpiperazina (compuesto 104)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 104, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,00 mmol), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-etilpiperazina (171 mg, 1,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,30 mmoles), hidroclicloro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,22 ml, 2,00 mmoles), y seguidamente la base libre del compuesto 104 se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 104 (280 mg, al 65%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 3,03-3,14 (m, 4H), 3,46 (br, 2H), 4,54 (br, 4H), 7,22 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 11,2 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 361 [M+H]⁺.

Ejemplo 105: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(2-hidroxietil)piperazina (compuesto 105)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 105 (230 mg, al 61%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,00 mmol), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 2-(piperazín-1-il)etanol (195 mg, 1,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,30 mmoles), hidroclicloro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,22 ml, 2,00 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,41-2,49 (m, 8H), 3,48-3,55 (m, 4H), 4,43 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 377 [M+H]⁺.

Ejemplo 106: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-morfolinopiperidina (compuesto 106)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 106 (319 mg, al 77%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,00 mmol), el cual se obtuvo en la etapa 6 del

Ejemplo comparativo 1, 4-morfolinopiperidina (255 mg, 1,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,30 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,22 ml, 2,00 mmoles).

5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,43 (m, 2H), 1,81 (br, 2H), 2,38 (br, 2H), 2,42 (br, 4H), 2,86-3,00 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 4,44 (br, 1H), 7,22 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

10 APCI-MS (m/z); 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 107: hidrocloreto de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-isopropilpiperazina (compuesto 107)

15 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 107, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,00 mmol), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-isopropilpiperazina (192 mg, 1,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,30 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,22 ml, 2,00 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 107 en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 107 (24,5 mg, al 5,5%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,15 (br, 1H), 3,33-3,41 (m, 8H), 7,23 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,0 (br, 1H).

25 ESI-MS (m/z); 375 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 108: dihidrocloreto de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (compuesto 108)**

35 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 108, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,00 mmol), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-(2-dimetilaminoetil)piperazina (235 mg, 1,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,30 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,22 ml, 2,00 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 108 en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 108 (144 mg, al 30%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (s, 6H), 3,17-3,53 (m, 12H), 7,23 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,0 (br, 1H),

45 ESI-MS (m/z); 404 [M+H]⁺.

Ejemplo 109: hidrocloreto de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(2-metoxietil)piperazina (compuesto 109)

50 Se disolvió bromuro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio (473 mg, 1,00 mmol) en metanol (10 ml), y seguidamente se obtuvo una base libre del compuesto 109 mediante la utilización de 4-[4-(2-metoxietil)piperazín-1-carbonil]benzaldehído (230 g, 0,83 mmoles) y carbonato potásico (345 mg, 2,50 mmoles). La base libre del compuesto 109 se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 109 (178 mg, al 38%).

55 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3,13-3,17 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,46 (br, 8H), 3,70-3,74 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,0 (br, 1H).

60 APCI-MS (m/z); 391 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 110: (E)-N-[2-(etilamino)etil]-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 110)

65 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 110 (40 mg, al 12%), mediante la

utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,00 mol), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-etiletilendiamina (440 mg, 5,00 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,30 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,22 ml, 2,00 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,32-3,36 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 335 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 111: dihidrocloreto de (E)-N-(2-aminoetil)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 111)

El producto obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,00 mmol), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, terc-butil-éster de ácido N-(2-aminoetil)carbámico (240 mg, 1,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,30 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,22 ml, 2,00 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 111 (206 mg, al 54%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,98-3,04 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,04 (br, 2H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 307 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 112: hidrocloreto de (E)-N-[2-(metilamino)etil]-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzamida (compuesto 112)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 112, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,00 mmol), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-metiletilendiamina (111 mg, 1,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,30 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,40 mmoles) y N-metilmorfolina (0,22 ml, 2,00 mmoles), y seguidamente la base libre del compuesto 112 se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 112 (105 mg, al 29%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,58-2,61 (m, 3H), 3,11 (br, 2H), 3,56-3,63 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,80-8,84 (m, 2H).

APCI-MS (m/z); 321 [M+H]⁺.

Ejemplo 113: (E)-1-metoxiacetil-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}homopiperazina (compuesto 113)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 113 (98 mg, al 35%), mediante la utilización de compuesto 85 (285 mg, 0,68 mmoles), ácido metoxiacético (0,05 ml, 0,62 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,81 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (166 mg, 0,87 mmoles) y N-metilmorfolina (0,34 ml, 3,10 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3,22-3,77 (m, 13H), 4,11 (br, 2H), 7,22 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,54 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 114: (E)-1-(3-metil-3-hidroxi-butiril)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}homopiperazina (compuesto 114)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 114 (62 mg, al 20%), mediante la utilización del compuesto 85 (285 mg, 0,68 mmoles), ácido β-hidroxiisovalérico (73 mg, 0,62 mmoles), monohidrato

de 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,81 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (166 mg, 0,87 mmoles) y N-metilmorfolina (0,34 ml, 3,10 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12-1,19 (m, 6H), 1,91 (br, 1H), 3,53 (br, 12H), 7,22 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,54 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 115: hidrocloreto de (E)-4-[4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]-1-(n-propil)piperazín-2-ona (compuesto 115)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 115, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (260 mg, 0,87 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-n-propilpiperazín-2-ona (309 mg, 1,74 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (153 mg, 1,13 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (234 mg, 1,22 mmoles) y N-metilmorfolina (0,50 ml, 4,35 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 115 en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 115 (240 mg, al 65%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 3,26-3,63 (m, 6H), 3,73 (br, 2H), 4,11 (br, 2H), 7,22 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 389 [M+H]⁺.

Ejemplo 116: hidrocloreto de (E)-4-[4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]-1-(sec-butil)piperazín-2-ona (compuesto 116)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 116, mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (128 mg, 0,42 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-sec-butilpiperazín-2-ona (121 mg, 0,63 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,55 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (115 mg, 0,59 mmoles) y N-metilmorfolina (0,24 ml, 2,10 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 116 en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 116 (74 mg, al 40%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,34-1,47 (m, 2H), 3,23-3,32 (m, 1H), 4,39 (br, 6H), 7,21 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 403 [M+H]⁺.

Ejemplo 117: (E)-1-[4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (compuesto 117)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 117 (196 mg, al 72%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (250 mg, 0,83 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,11 ml, 1,25 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (146 mg, 1,08 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (224 mg, 1,16 mmoles) y N-metilmorfolina (0,18 ml, 1,66 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15 (br, 2H), 3,44-4,03 (m, 4H), 5,74-5,88 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H),

APCI-MS (m/z); 330 [M+H]⁺.

Ejemplo 118: hidrocloreto de (S)-(E)-4-metoxiacetil-3-metil-1-[4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]piperazina (compuesto 118)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 118, mediante la utilización de compuesto 101 (300 mg, 0,72 mmoles), ácido metoxiacético (0,05 ml, 0,62 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (106 mg, 0,81 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (161 mg, 0,87 mmoles) y N-metilmorfolina (0,34 ml, 3,10 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 118

en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 118 (87 mg, al 27%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08-1,15 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,04 (br, 9H), 7,22 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 419 [M+H] $^+$.

10 **Ejemplo 119: hidrocloreto de (S)-(E)-4-(3-metil-3-hidroxi-butiril)-3-metil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 119)**

15 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo una base libre del compuesto 119, mediante la utilización de compuesto 101 (500 mg, 1,19 mmoles), ácido β -hidroxiisovalérico (0,12 mg, 0,99 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (174 mg, 1,29 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg, 1,39 mmoles) y N-metilmorfolina (0,50 ml, 4,46 mmoles), y seguidamente se disolvió la base libre del compuesto 119 en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 119 (237 mg, al 41%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04-1,18 (m, 9H), 2,30 (br, 1H), 4,02 (br, 9H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 447 [M+H] $^+$.

30 **Ejemplo comparativo 120: dihidrocloreto de (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-N-(piperidín-4-il)benzamida (compuesto 120)**

35 El producto obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (500 mg, 1,66 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-terc-butoxicarbonil-4-aminopiperidina (500 mg, 2,49 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (291 mg, 2,16 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (450 mg, 2,32 mmoles) y N-metilmorfolina (0,37 ml, 3,32 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 120 (337 mg, al 48%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1,78-1,85 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 2H), 3,00-3,03 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 2H), 4,07 (br, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,86 (br, 1H),

45 APCI-MS (m/z); 347 [M+H] $^+$.

Ejemplo 121: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-[2-oxo-2-(pirrolidín-1-il)etil]piperazina (compuesto 121)

50 El producto crudo obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (300 mg, 1,14 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-metilmorfolina (0,25 ml, 2,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (305 mg, 1,59 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (200 mg, 1,48 mmoles) y 2-(piperazín-1-il)-1-(pirrolidín-1-il)etanona (337 mg, 1,71 mmoles) de una manera similar a la etapa 7 del Ejemplo comparativo 1 se trituró en un solvente mixto de acetato de etilo/metanol, obteniendo el compuesto 121 (298 mg, al 60%).

55 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1,72-1,91 (m, 4H), 3,28 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,40-7,70 (br, 8H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 13,22 (s, 1H).

60 APCI-MS (m/z); 444 [M] $^+$.

Ejemplo 122: dihidrocloreto de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina (compuesto 122)

65 El producto obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (800 mg, 2,66 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, terc-butyl-éster de ácido (pirrolidín-3-il)carbámico (1,00 g,

5,32 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (470 mg, 3,46 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (720 mg, 3,72 mmoles) y N-metilmorfolina (0,58 ml, 5,32 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se disolvió en metanol (5,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (2,00 ml), seguido de la agitación bajo reflujo a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 122 (398 mg, al 38%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (br, 1H), 3,54-3,87 (m, 6H), 7,22 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (br, 1H), 8,42 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 333 [M+H]⁺.

Ejemplo 123: dihidrocloreto de (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(2-amino-3-hidroxiopropionil)piperazina (compuesto 123)

El producto obtenido mediante la utilización del compuesto 18 (300 mg, 0,90 mmoles), N-(terc-butoxicarbonil)-L-serina (155 mg, 0,76 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (133 mg, 0,99 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (204 mg, 1,06 mmoles) y N-metilmorfolina (0,17 ml, 1,52 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 123 (290 mg, al 78%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3,63-3,73 (m, 8H), 4,43 (br, 1H), 4,95 (br, 3H), 7,22 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,20-8,23 (m, 3H).

APCI-MS (m/z); 420 [M+H]⁺.

Ejemplo 124: dihidrocloreto de (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(pirrolidín-3-ilcarbonil)piperazina (compuesto 124)

El producto obtenido mediante la utilización del compuesto 18 (300 mg, 0,90 mmoles), 1-terc-butil-éster de ácido (S)-pirrolidín-1,3-dicarboxílico (162 mg, 0,76 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (133 mg, 0,99 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (204 mg, 1,06 mmoles) y N-metilmorfolina (0,17 ml, 1,52 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 124 (278 mg, al 61%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,78-1,94 (m, 2H), 2,40 (br, 1H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,58 (br, 8H), 4,60 (br, 2H), 7,22 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,50 (br, 1H) 9,96-9,98 (m, 1H).

APCI-MS (m/z); 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 125: (E)-4-dimetilaminoacetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 125)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 125 (77 mg, al 31%), mediante la utilización de compuesto 18 (200 mg, 0,60 mmoles), N,N-dimetilglicina (70 mg, 0,50 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (88 mg, 0,65 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (134 mg, 0,70 mmoles) y N-metilmorfolina (0,11 ml, 1,00 mmol).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 6H), 3,08 (br, 2H), 3,50-3,58 (m, 8H), 7,21 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H),

APCI-MS (m/z); 418 [M+H]⁺.

Ejemplo 126: (E)-4-[(isobutirilamino)acetil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 126)

El producto crudo (174 mg) obtenido mediante la utilización del compuesto 18 (200 mg, 0,602 mmoles), N-metilmorfolina (0,132 ml, 1,20 mmoles) hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (161 mg, 0,842 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (106 mg, 0,783 mmoles) y ácido (3-metilbutirilamino)acético (115 mg,

0,722 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=80/20), seguido de la trituración en solvente mixto de acetato de etilo/etanol, obteniendo el compuesto 126 (105 mg, al 37%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,90-2,08 (m, 3H), 3,25-3,75 (br, 8H), 3,80-4,04 (br,s, 2H), 7,22 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,91 (br, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 13,22 (s, 1H).

10 APCI-MS (m/z); 474 [M] $^+$.

Ejemplo 127: (E)-4-[(2-metoxietoxi)acetil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 127)

15 El producto crudo obtenido mediante la utilización del compuesto 18 (200 mg, 0,602 mmoles), N-metilmorfolina (0,132 ml, 1,20 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (161 mg, 0,842 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (106 mg, 0,783 mmoles) y ácido 2-metoxietoxiacético (0,0674 ml, 0,722 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=80/20), obteniendo el compuesto 127 (0,011 g, al 4%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3,25 (s, 3H), 3,40-3,65 (m, 12H), 4,18 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 13,21 (s, 1H).

25 APCI-MS (m/z); 449 [M] $^+$.

Ejemplo 128: (E)-4-etoxiacetil-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 128)

30 El producto crudo obtenido mediante la utilización de dihidrocloreuro del compuesto 18 (300 mg, 0,741 mmoles), N-metilmorfolina (0,163 ml, 1,48 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (199 mg, 1,04 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,963 mmoles) y ácido etoxiacético (0,0700 ml, 0,741 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=90/10), seguido de la recristalización a partir de un solvente mixto de acetato de etilo/metanol, obteniendo el compuesto 128 (62,0 mg, al 20%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,40-3,65 (br, 8H), 3,47 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,13 (brs, 2H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 13,22 (s, 1H).

40 APCI-MS (m/z); 419 [M] $^+$.

Ejemplo 129: dihidrocloreuro de (E)-4-(3-aminopropionil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 129)

45 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, el producto obtenido mediante la utilización del compuesto 18 (300 mg, 0,90 mmoles), ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)propiónico (143 mg, 0,75 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (132 mg, 0,98 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (202 mg, 1,05 mmoles) y N-metilmorfolina (0,16 ml, 1,50 mmoles) se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 129 (0,11 mg, al 24%).

50 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2,70-2,75 (m, 2H), 3,01-3,03 (m, 2H), 3,56 (br, 8H), 7,22 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

55 APCI-MS (m/z); 404 [M+H] $^+$.

Ejemplo 130: (E)-4-[(fenilacetilamino)acetil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 130)

60 De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 130 (0,21 mg, al 46%), mediante la utilización del compuesto 18 (366 mg, 0,90 mmoles), ácido fenacético (175 mg, 0,90 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (132 mg, 0,98 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (202 mg, 1,05 mmoles) y N-metilmorfolina (0,16 ml, 1,50 mmoles).

65 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3,56 (br, 10H), 3,99-4,00 (m, 2H), 7,18-7,33 (m, 6H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,16 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 13,2 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 131: dihidrocloruro de (E)-4-(2-amino-2-metilpropionil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]piperazina (compuesto 131)

El producto obtenido mediante la utilización del compuesto 18 (300 mg, 0,90 mmoles), ácido 2-(terc-butoxicarbonil)amino-2-metilpropiónico (153 mg, 0,75 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (132 mg, 0,98 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (202 mg, 1,05 mmoles) y N-metilmorfolina (0,16 ml, 1,50 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 131 (0,10 mg, al 23%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,57 (br, 6H), 3,65 (br, 4H), 4,36 (br, 4H), 7,22 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (br, 2H).

APCI-MS (m/z); 418 [M+H]⁺.

Ejemplo 132: (E)-4-dimetilcarbamoilamino-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]piperidina (compuesto 132)

El producto crudo obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (200 mg, 0,76 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1,1-dimetil-3-(piperidín-4-il)urea (0,20 ml, 1,14 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (133 mg, 1,00 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (204 mg, 1,06 mmoles) y N-metilmorfolina (0,18 ml, 1,66 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se cristalizó a partir de acetato de etilo, obteniendo el compuesto 132 (195 mg, al 62%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (br, 2H), 1,75 (br, 2H), 2,77 (s, 6H), 3,02 (br, 2H), 3,69 (br, 2H), 4,30 (br, 1H), 6,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 418 [M+H]⁺.

Ejemplo 134: hidrocloreto de (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]-1-(2-metoxietil)piperazín-2-ona (compuesto 134)

El producto crudo obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (50,0 mg, 0,189 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-metilmorfolina (0,0415 ml, 0,378 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (50,7 mg, 0,265 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (33,2 mg, 0,246 mmoles) y 1-(2-metoxietil)piperazín-2-ona (44,8 mg, 0,284 mmoles) de una manera similar a la etapa 7 del Ejemplo comparativo 1 se trató con solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo (4 moles/l, 0,236 ml), obteniendo el compuesto 134 (10,0 mg, al 12%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3,26 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 4H), 3,60-4,20 (br, 6H), 7,22 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 135: dihidrocloruro de (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]-4-[2-oxo-2-(isopropilamino)etil]piperazina (compuesto 135)

El producto crudo obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (200 mg, 0,757 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, N-metilmorfolina (0,166 ml, 1,51 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (203 mg, 1,06 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (133 mg, 0,984 mmoles) y N-isopropil-2-(piperazín-1-il)acetamida (210 mg, 1,14 mmoles) de una manera similar a la etapa 7 del Ejemplo comparativo 1 se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=80/20), seguido del tratamiento con una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (0,665 ml), obteniendo el compuesto 135 (99,7 mg, al 26%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,20-3,65 (br, 8H), 3,95 (s, 2H), 4,03 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 10,61 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 432 [M+H]⁺.

Ejemplo 136: hidrocloreto de (E)-4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 136)

El producto crudo obtenido mediante la utilización de dihidrocloreto de compuesto (300 mg, 0,741 mmoles), N-metilmorfolina (0,163 ml, 1,48 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (199 mg, 1,04 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,963 mmoles) y ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropiónico (99,4 mg, 0,741 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=80/20), seguido del tratamiento con solución al 10% de ácido clorhídrico-metanol (0,932 ml) y trituración en acetona, obteniendo el compuesto 136 (10,0 mg, al 3%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,17 (brs, 3H), 3,60-3,85 (br, 4H), 4,00-4,45 (br, 8H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,14 (br,s, 1H).

Ejemplo 137: (E)-4-[4-(acetilamino)butiril]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 137)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 137 (0,12 mg, al 52%), mediante la utilización de dihidrocloreto de compuesto 18 (200 mg, 0,49 mmoles), ácido 4-acetilaminobutírico (72 mg, 0,49 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (87 mg, 0,64 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (133 mg, 0,69 mmoles) y N-metilmorfolina (0,11 ml, 0,98 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,79 (s, 3H), 2,31-2,34 (m, 2H), 3,04 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (br, 8H), 7,22 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 460 [M+H]⁺.

Ejemplo 138: (E)-4-(N-acetil-N-metilaminoacetil)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 138)

El producto crudo obtenido mediante la utilización de dihidrocloreto del compuesto 18 (300 mg, 0,741 mmoles), N-metilmorfolina (0,163 ml, 1,48 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (199 mg, 1,04 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,963 mmoles) y N-acetilsarcosina (77,7 mg, 0,593 mmoles). De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=90/10), seguido de la trituración en un solvente mixto de acetato de etilo/metanol, obteniendo el compuesto 138 (54,8 mg, al 25%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,42-3,60 (br, 8H), 4,18 (s, 2H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,21 (s, 1H).

APCI-MS (m/z); 446 [M]⁺.

Ejemplo 139: (E)-4-[4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil]-1-(ciclopropil)piperazín-2,6-diona (compuesto 139)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 139 (64 mg, al 28%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (150 mg, 0,57 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-(ciclopropil)piperazina-2,6-diona (100 mg, 0,86 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,74 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (153 mg, 0,80 mmoles) y N-metilmorfolina (0,13 ml, 1,14 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0,57-0,64 (m, 2H), 0,86-0,94 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, 1H), 4,44 (br, 4H), 7,23 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 140: (S)-(E)-4-[(pirrolidín-2-il)carbonil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 140)

El producto obtenido mediante la utilización de dihidrocloreto de compuesto 18 (100 mg, 0,25 mmoles), N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina (53 mg, 0,25 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43 mg, 0,33 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (66 mg, 0,35 mmoles) y N-metilmorfolina (0,06 ml, 0,50

mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y al residuo se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, seguido de la extracción. El producto crudo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 140 (21 mg, al 20%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,85-1,91 (m, 4H), 2,32-2,36 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 4H), 3,57 (br, 4H), 4,52 (br, 1H), 7,22 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 141: (E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-1-(2-metoxietil)piperazín-2,6-diona (compuesto 141)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 141 (155 mg, al 49%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (200 mg, 0,76 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-(2-metoxietil)piperazín-2,6-diona (200 mg, 1,14 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (134 mg, 0,99 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (204 mg, 1,06 mmoles) y N-metilmorfolina (0,17 ml, 1,52 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3,23 (s, 3H), 3,41 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,51 (br, 4H), 7,23 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

APCI-MS (m/z); 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 142: dihidrocloreuro de (E)-4-[(piperidín-4-il)carbonil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 142)

El producto obtenido mediante la utilización de dihidrocloreuro de compuesto 18 (200 mg, 0,49 mmoles), terc-butil-éster de ácido isonipecóico (122 mg, 0,49 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (86 mg, 0,64 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (132 mg, 0,69 mmoles) y N-metilmorfolina (0,1 ml, 0,98 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se disolvió en metanol (2,00 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido del calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 142 (0,09 mg, al 41%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,76 (br, 6H), 2,94 (br, 2H), 3,25-3,63 (m, 9H), 7,22 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,56 (br, 1H), 8,83 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 444 [M+H]⁺.

Ejemplo 143: (E)-4-[(1-metilpiperidín-4-il)carbonil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 143)

De una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se obtuvo el compuesto 143 (0,02 mg, al 9%), mediante la utilización de dihidrocloreuro de compuesto 18 (200 mg, 0,49 mmoles), ácido 1-metilpiperidín-4-carboxílico (70 mg, 0,49 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (86 mg, 0,64 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (132 mg, 0,69 mmoles) y N-metilmorfolina (0,10 ml, 0,98 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,58-1,59 (m, 4H), 1,91 (br, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,76-2,80 (m, 2H), 3,51 (br, 9H), 7,22 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 13,2 (br, 1H).

ESI-MS (m/z); 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 144: dihidrocloreuro de (E)-4-[N,N-di(2-hidroxi-etil)aminoacetil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 144)

El producto crudo obtenido mediante la utilización de dihidrocloreuro de compuesto 18 (150 mg, 0,370 mmoles), N-metilmorfolina (0,0812 ml, 0,740 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (99,3 mg, 0,370 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (64,9 mg, 0,481 mmoles) y ácido di(hidroxi-etil)aminoacético (60,4 mg, 0,370 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5 se purificó mediante cromatografía de columna C-18 (agua/metanol=67/33), seguido del tratamiento con una solución al 10% de ácido clorhídrico-metanol (0,775 ml) y la trituración en acetato de etilo, obteniendo el compuesto 144 (43,5 mg, al 21%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,72-7,76 (brm, 2H), 3,20-3,25 (brm, 4H), 3,22-3,26 (brm, 4H), 3,60-3,80 (br, 8H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,94 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 417 [M-C₂H₄O₂]⁺.

Ejemplo 145: (E)-4-[(1-metilpirrolidín-2-il)carbonil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 145)

De una manera similar a la etapa 1 del Ejemplo comparativo 1 se obtuvo el compuesto 145 (97 mg, al 87%), mediante la utilización del compuesto 18 (83 mg, 0,25 mmoles), monohidrato de N-metilprolina (44 mg, 0,30 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,83 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (160 mg, 0,85 mmoles) y N-metilmorfolina (0,12 ml, 1,10 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,75-2,31 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,30-4,00 (m, 8H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50-7,52 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

APCI-MS (m/z); 444 [M+H]⁺.

Ejemplo 146: (E)-4-[(4-metilmorfolín-2-il)carbonil]-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 146)

De una manera similar a la etapa 1 del Ejemplo comparativo 1, se obtuvo el compuesto 146 (60 mg, al 52%), mediante la utilización de compuesto 18 (100 mg, 0,25 mmoles), hidrocloreuro de ácido 4-metilmorfolín-2-carboxílico (56 mg, 0,30 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (56 mg, 0,40 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (82 mg, 0,43 mmoles) y N-metilmorfolina (0,16 ml, 1,4 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,17-2,27 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 4H), 2,67 (brd, J = 11,4 Hz, 1H), 2,90 (brd, J = 11,8 Hz, 1H), 3,30-4,00 (m, 10H), 4,25-4,28 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,36-7,51 (m, 6H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 460 [M+H]⁺.

Ejemplo 147: (E)-4-hidroxi-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (compuesto 147)

Se disolvió el compuesto 18 (0,35 g, 1,1 mmol) en metanol (2,1 ml) y se añadió a una solución al 31% de peróxido de hidrógeno (0,13 g, 1,1 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenosulfito sódico (0,1 g, 0,96 mmoles) y después se separaron los cristales depositados mediante filtración, tras confirmar la desaparición del peróxido de hidrógeno mediante la utilización de un papel de yoduro potásico-almidón. El solvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida, se purificó el producto crudo mediante cromatografía preparativa de gel de sílice [gel de sílice ligado químicamente y modificado con amina Chromatorex (marca comercial registrada) NH, Fuji Silysia Chemical Ltd., metanol/cloroforno=1/9], obteniendo el compuesto 147 (57 mg, al 15%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,44-2,52 (m, 4H), 2,95-3,29 (brm, 4H), 7,28 (brt, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,60 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,70 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 13,1-13,4 (m, 1H).

APCI-MS (m/z); 349 [M+H]⁺.

Ejemplo 148: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(terc-butiloxicarbonilamino)piperazina (compuesto 148)

De una manera similar a la etapa 1 del Ejemplo comparativo 1, se obtuvo el compuesto 148 (97 mg, al 87%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (66 mg, 0,25 mmoles), el cual se obtuvo en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-(terc-butiloxicarbonilamino)piperazina (60 mg, 0,30 mmoles), el cual se obtuvo de una manera similar al método descrito en la patente WO n° 98/35951, monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (44 mg, 0,32 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (71 mg, 0,35 mmoles) y N-metilmorfolina (55 µl, 0,50 mmoles).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (s, 9H), 2,66-2,82 (m, 4H), 3,30-3,72 (m, 4H), 7,22 (brt, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,54 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 149: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-aminopiperazina (compuesto 149)

5 De una manera similar al Ejemplo 18, se obtuvo el compuesto 149 (28 mg, al 42%), mediante la utilización de compuesto 148 (85 mg, 0,19 mmoles), metanol (0,19 ml) y solución al 10% de ácido clorhídrico-metanol (0,38 ml).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 2,46-2,82 (m, 4H), 3,40-4,00 (m, 4H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,37-7,48 (m, 4H), 7,51 (s, 2H), 7,59 (brd, J = 8,1 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,8-12,0 (m, 1H).

10 APCI-MS (m/z); 348 [M+H]⁺.

Ejemplo 150: (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-4-(morfolinocarbonilamino)piperazina (compuesto 150)

15 De una manera similar a la etapa 1 del Ejemplo comparativo 1, se obtuvo el compuesto 150 (87 mg, al 74%), mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (68 mg, 0,26 mmoles), obtenido en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, 1-morfolinocarbonilaminopiperazina (65 mg, 0,30 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0,33 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (68 mg, 0,35 mmoles) y N-metilmorfolina (56 µl, 0,51 mmoles).

20 ¹H-RMN (270 MHz, CD3OD) δ 2,69-2,95 (m, 4H), 3,35-3,39 (m, 4H), 3,62-3,86 (m, 8H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,53-7,57 (m, 3H), 7,75 (brd, J = 8,3 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 461 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 151: (E)-3-amino-4-{[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-3-ciclobutén-1,2-diona (compuesto 151)**

Etapa 1

30 Se disolvió (E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina (1,0 g, 2,5 mmoles), obtenida en el Ejemplo 18, en metanol (9,9 ml) y a la solución se le añadió 3,4-diisopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (0,69 g, 3,5 mmoles) y trietilamina (0,69 ml, 4,9 mmoles), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y al producto crudo se le añadió etanol, seguido de agitación. El cristal depositado se recogió mediante filtración, obteniendo (E)-3-{4-[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-4-isopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (0,94 g, al 81%).

Etapa 2

40 (E)-3-{4-[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-4-isopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (87 mg, 0,19 mmoles), obtenida en la etapa 1 se disolvió en metanol (0,74 ml) y DMF (0,5 ml) y a la solución se le añadió cloruro amónico (100 mg, 1,9 mmoles) y trietilamina (0,26 ml, 1,9 mmoles), seguido de la agitación a 50°C durante 4 horas. Se detuvo la reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se cristalizó a partir de metanol (5 ml), obteniendo el compuesto 151 (16,3 mg, al 21%).

50 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d6) δ 3,45-3,90 (m, 8H), 7,22 (brt, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (brt, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,75 (br s, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 426 [M-H]⁻

55 **Ejemplo 152: (E)-3-metilamino-4-{[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-3-ciclobutén-1,2-diona (compuesto 152)**

De una manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 151, se obtuvo el compuesto 152, 112 mg, 100%, mediante la utilización de (E)-3-{4-[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-4-isopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (120 mg, 0,25 mmoles), obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 151, solución al 40% de metilamina-metanol (0,16 ml, 1,9 mmoles) y DMF (0,99 ml).

60 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d6) δ 3,18 (s, 3H), 3,50-3,82 (m, 8H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

65 APCI-MS (m/z); 442 [M+H]⁺.

Ejemplo 153: (E)-3-dimetilamino-4-[[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il]-3-ciclobutén-1,2-diona (compuesto 153)

5 De una manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 151, se obtuvo el compuesto 153 (94 mg, al 87%), mediante la utilización de (E)-3-{4-[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-4-isopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (110 mg, 0,24 mmoles), obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 151, solución 2,0 moles/l de dimetilamina-metanol (0,90 ml, 1,8 mmoles) y DMF (0,95 ml).

10 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d6) δ 3,17 (s, 6H), 3,48-3,85 (m, 8H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 456 [M+H]⁺.

Ejemplo 154: (E)-3-(pirrolidín-1-il)-4-[[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il]-3-ciclobutén-1,2-diona (compuesto 154)

15 De una manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 151, se obtuvo el compuesto 154 (97 mg, al 93%), mediante la utilización de (E)-3-{4-[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-4-isopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (100 mg, 0,22 mmoles), obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 151, pirrolidina (0,14 ml, 1,6 mmoles) y DMF (0,86 ml).

20 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d6) δ 1,84-1,89 (m, 4H), 3,49-3,91 (m, 12H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

25 APCI-MS (m/z); 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 155: (E)-3-piperidino-4-[[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il]-3-ciclobutén-1,2-diona (compuesto 155)

30 De una manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 151, se obtuvo el compuesto 155 (93 mg, al 87%), mediante la utilización de (E)-3-{4-[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-4-isopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (100 mg, 0,22 mmoles), obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 151, piperidina (0,16 ml, 1,6 mmoles) y DMF (0,86 ml).

35 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d6) δ 1,57-1,65 (m, 6H), 3,47-3,85 (m, 12H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

40 APCI-MS (m/z); 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 156: (E)-3-morfolino-4-[[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il]-3-ciclobutén-1,2-diona (compuesto 156)

45 De una manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 151, se obtuvo el compuesto 156 (79 mg, al 74%), mediante la utilización de (E)-3-{4-[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-4-isopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (100 mg, 0,21 mmoles), obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 151, morfolina (0,14 ml, 1,6 mmoles) y DMF (0,86 ml).

50 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d6) δ 3,57-3,83 (m, 16H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

APCI-MS (m/z); 498 [M+H]⁺.

Ejemplo 157: (E)-3-(4-metilpiperazín-1-il)-4-[[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il]-3-ciclobutén-1,2-diona (compuesto 157)

55 De una manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 151, se obtuvo el compuesto 157 (49 mg, al 45%), mediante la utilización de (E)-3-{4-[4-(2-(1H-indazol-3-il)vinil)benzoil]piperazín-1-il}-4-isopropoxi-3-ciclobutén-1,2-diona (100 mg, 0,21 mmoles), obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 151, y N-metilpiperazina (0,18 ml, 1,6 mmoles) y DMF (0,86 ml).

60 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d6) δ 2,20 (s, 3H), 2,38-2,42 (m, 4H), 3,52-3,82 (m, 12H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H),.

65 APCI-MS (m/z); 511 [M+H]⁺.

Ejemplo 158: (R)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina (compuesto 158)

El producto obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (700 mg, 2,65 mmoles), obtenido en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, terc-butil-(R)-(pirrolidín-3-il)carbamato (740 mg, 3,98 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (470 mg, 3,46 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (710 mg, 3,72 mmoles) y N-metilmorfolina (0,608 ml, 5,32 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se disolvió en metanol (1,5 ml) y a la solución se le añadió una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico en metanol (1,50 ml), seguido de calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le añadió solución acuosa saturada de carbonato potásico y acetato de etilo, y se extrajo. El producto crudo se cristalizó a partir de acetato de etilo, obteniendo el compuesto 158 (506 mg, al 58%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59-1,99 (m, 4H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 4H), 7,64 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 333 [M+H]⁺.

Ejemplo 159: (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina (compuesto 159)

El producto obtenido mediante la utilización de ácido (E)-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoico (700 mg, 2,65 mmoles), obtenido en la etapa 6 del Ejemplo comparativo 1, terc-butil-éster de ácido (S)-(pirrolidín-3-il)carbámico (740 mg, 3,98 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (470 mg, 3,46 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (710 mg, 3,72 mmoles) y N-metilmorfolina (0,608 ml, 5,32 mmoles) de una manera similar al Ejemplo comparativo 5, se disolvió en metanol (1,5 ml) y a la solución se le añadieron una solución 4 moles/l de ácido clorhídrico-metanol (1,50 ml), seguido de calentamiento bajo reflujo a 60°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, seguido de la extracción. El producto crudo se cristalizó a partir de acetona, obteniendo el compuesto 159 (190 mg, al 22%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59-1,99 (m, 4H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 4H), 7,64 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 13,2 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 333 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 160: ejemplo de preparación (comprimido)

Se preparó de una manera convencional un comprimido que presentaba la formulación siguiente:

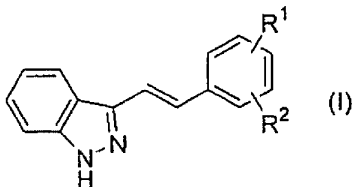
| | |
|------------------------|------------------|
| Compuesto 2 | 5 mg |
| Lactosa | 60 mg |
| Almidón de patata | 30 mg |
| Poli(alcohol vinílico) | 2 mg |
| Estearato de magnesio | 1 mg |
| Pigmento de alquitrán | Cantidades traza |

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona derivados de indazol o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que presentan actividades antitumorales o similares.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de indazol representado por la fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que

10

R^1 representa $CONR^{1a}R^{1b}$, en la que R^{1a} y R^{1b} se combinan conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo a los mismos formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,

15

en el que un grupo heterocíclico sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre:

(x-a) halógeno,

(x-b) hidroxilo,

(x-c) nitro,

20

(x-d) ciano,

(x-e) formilo,

(x-f) carboxi,

(x-g) alcóxicarbonilo C_{1-10} ,

(x-h) alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido;

25

(x-i) alcoxi C_{1-10} sustituido o no sustituido;

(x-j) alcanoílo C_{1-10} sustituido o no sustituido;

(x-k) alquilsulfonilo C_{1-10} sustituido o no sustituido;

(x-l) aroílo sustituido o no sustituido;

30

(x-m) heteroaróílo sustituido o no sustituido;

(x-n) arilo sustituido o no sustituido;

(x-o) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

(x-p) $NR^{8a}R^{8b}$, en el que R^{8a} y R^{8b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno; mono- o dialquil- C_{1-10} aminocarbonilo; alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido; alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido; alcóxicarbonilo C_{1-10} sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; aroílo sustituido o no sustituido; o carbonilo heterocíclico sustituido o no sustituido en el que los sustituyentes son tal como se ha definido en (x-t); o R^{8a} y R^{8b} se combinan conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

35

(x-q) $CONR^{9a}R^{9b}$ en el que R^{9a} y R^{9b} presentan los mismos significados que R^{8a} y R^{8b} definidos anteriormente, respectivamente;

40

(x-r) arilsulfonilo sustituido o no sustituido;

(x-s) cicloalqueno C_{4-8} sustituido o no sustituido, en el que el cicloalqueno C_{4-8} sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre amino, oxo, mono- o dialquil- C_{1-10} amino, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

45

(x-t) carbonilo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que un carbonilo heterocíclico sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, carboxi, alcanoílo C_{1-8} , alcóxicarbonilo C_{1-10} , aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o un alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

50

(x-u) oxo

55

(x-v) $-O(CR^{10a}R^{10b})_nO-$, en el que R^{10a} y R^{10b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-10} , n representa 2 ó 3, y los dos átomos terminales de oxígeno se combinan en el mismo átomo de carbono en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno contiguo;

en el que el alquilo C₁₋₁₀ sustituido (x-h, x-p), el alcoxi C₁₋₁₀ sustituido (x-i), el alcanóilo C₁₋₈ sustituido (x-j, x-p), el alquilsulfonilo C₁₋₁₀ sustituido (x-k) y el alcoxycarbonilo C₁₋₁₀ sustituido (x-p) pueden comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre:

- 5
- (ix-a) hidroxilo,
 (ix-b) oxo,
 (ix-c) carboxi,
 (ix-d) alcoxi C₁₋₁₀,
 10 (ix-e) alcoxycarbonilo C₁₋₁₀,
 (ix-f) arilsulfonilo,
 (ix-g) heteroaróilo,
- 15 (ix-h) arilo sustituido o no sustituido, en el que el arilo sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, metilendioxi y etilendioxi;
- (ix-i) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que un grupo heterocíclico sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ y alcanóilo C₁₋₈, y cuando el grupo heterocíclico sustituido sea un grupo heteroaróilo sustituido, el sustituyente puede ser oxo;
- 20 (ix-j) NR^{6a}R^{6b}, en el que R^{6a} y R^{6b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno; alquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, en el que el alquilo C₁₋₁₀ sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀; o alcanóilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que alcanóilo C₁₋₈ sustituido puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₁₀ y arilo, o R^{6a} y R^{6b} se combinan conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo a los mismos para formar un grupo heterocíclico;
- 25 (ix-k) CONR^{7a}R^{7b}, en el que R^{7a} y R^{7b} presentan los mismos significados que R^{6a} y R^{6b} definidos anteriormente respectivamente; y
- 30 (ix-l) alcoxi C₁₋₁₀-alcoxi C₁₋₁₀;
- 35 en el que el aróilo sustituido (x-l, x-p), el heteroarilo sustituido (x-m), el arilo sustituido (x-n, x-p) o el arilsulfonilo sustituido (x-r) pueden comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre: halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; carboxi; alcanóilo C₁₋₈; alcoxycarbonilo C₁₋₁₀; aralquilo; aróilo; alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo; y alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;
- 40 en el que el grupo heterocíclico sustituido (x-o) puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre: alquilo C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ y alcanóilo C₁₋₈, y cuando el grupo heterocíclico sustituido sea un grupo heteroaróilo sustituido, el sustituyente puede ser oxo;
- 45 en el que el grupo heterocíclico sustituido (x-s) puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre: halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; carboxi; alcanóilo C₁₋₈; alcoxycarbonilo C₁₋₁₀; aralquilo; aróilo; alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo; y alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;
- 50 en el que el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno contiguo (x-p) puede comprender 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan de entre: halógeno; hidroxilo; oxo; amino; nitro; ciano; carboxi; alcanóilo C₁₋₈; alcoxycarbonilo C₁₋₁₀; aralquilo; aróilo; alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo; y alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo; y
- 55 R² representa un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, o alcoxi C₁₋₁₀.
2. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R² es un átomo de hidrógeno o alcoxi C₁₋₁₀.
- 60 3. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R² es halógeno o alquilo C₁₋₁₀.
- 65 4. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R² es un átomo de hidrógeno.

5. Compuesto de indazol según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de entre:

(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazina,
(E)-4-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}piperazin-2-ona, y
(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Compuesto de indazol según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (R)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. Compuesto de indazol según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]benzoil}-3-aminopirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Utilización del compuesto de indazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un agente antitumoral.

10. Utilización del compuesto de indazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un agente terapéutico para los tumores hematopoyéticos.

11. Utilización del compuesto de indazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un agente terapéutico para la leucemia.

12. Utilización del compuesto de indazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un agente terapéutico para el mieloma o el linfoma.

13. Utilización del compuesto de indazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un agente terapéutico para el carcinoma sólido.

14. Utilización del compuesto de indazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un agente terapéutico para el cáncer derivado de cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cérvix uterino, cáncer prostático, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer pulmonar, cáncer de la cavidad oral y de faringe, osteosarcoma, melanoma o neoplasma cerebral.

15. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento de los tumores.

16. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento de los tumores hematopoyéticos.

17. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento de la leucemia.

18. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento del mieloma o del linfoma.

19. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento del carcinoma sólido.

20. Compuesto de indazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento del cáncer derivado de cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cérvix uterino, cáncer prostático, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer pulmonar, cáncer de la cavidad oral y de faringe, osteosarcoma, melanoma o neoplasma cerebral.