(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 396 160**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/90	(2006.01)	***C07D 409/14***	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	***C07D 413/14***	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	***C07D 417/12***	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	***A61K 31/4422***	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	***A61K 31/4427***	(2006.01)
C07D 407/04	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 407/14	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 409/10	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007** **E 07856810 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012** **EP 2121608**

(54) Título: **Derivados de dihidropiridina que utiliza como inhibidores de la proteina quinasa**

(30) Prioridad:

14.12.2006 US 875124 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2013

(73) Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim , DE

(72) Inventor/es:

ADLER, MARC;
BAEURLE, STEFAN;
BRYANT, JUDI;
CHEN, MING;
CHOU, YUO-LING;
HRVATIN, PAUL;
KHIM, SEOCK-KYU;
KOCHANNY, MONICA;
LEE, WHEESEONG;
MAMOUNAS, MICHAEL;
MEURER OGDEN, JANET;
PHILLIPS, GARY BRUCE;
SELCHAU, VICTOR;
WEST, CHRISTOPHER;
YE, BIN;
YUAN, SHENDONG y
KRUEGER, MARTIN

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 396 160 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).

DERIVADOS DE DIHIDROPIRIDINA DE UTILIDAD COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos derivados de dihidropiridina que tienen actividad inhibidora de proteína tirosina quinasa, a un proceso para su fabricación y a su uso para el tratamiento de una enfermedad mediada por c-Mets o condición patológica mediada por c-Met.

En las últimas dos décadas, numerosas vías de investigación han demostrado la importancia de las señales mediadas por receptor de tirosina quinasa (RTK) en la regulación del crecimiento de las células de mamíferos. Recientemente, se han logrado resultados en la clínica con moléculas pequeñas inhibidoras selectivas de tirosina quinasas como agentes antitumorigénicos.

c-Met es un receptor de tirosina quinasa (RTK) codificado por el protooncogén Met y transduce los efectos biológicos del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), al que también se hace referencia como factor de dispersión (SF) [Jiang *et al. Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999)]. c-Met y HGF se expresan en numerosos tejidos, aunque su expresión normalmente está confinada a las células de origen epitelial y mesenquimático, respectivamente. c-Met y HGF son requeridas para el normal desarrollo de los mamíferos y se ha demostrado que son importantes en la migración

celular, la proliferación y la supervivencia celular, la diferenciación morfogénica y la organización de las estructuras tubulares 3-dimensionales (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándulas, etc.). Además de sus efectos sobre las células epiteliales, se ha informado que HGF/SF es un factor angiogénico, y las señales de c-Met en las células endoteliales pueden inducir muchas de las respuestas celulares necesarias para la angiogénesis (proliferación, motilidad, invasión).

El receptor c-Met y HGF con frecuencia demuestran sobreexpresión y actividad constitutiva en numerosos cánceres humanos. De hecho, los datos publicados han demostrado que la sobreexpresión de c-Met y/o HGF a menudo es un indicador pronóstico negativo para un amplio espectro de tipos de tumores sólidos, incluso de pulmón, de hígado, gástrico y de mama. De modo similar, múltiples datos *in vitro* e *in vivo* sugieren que c-Met RTK juega un papel crítico en la regulación del crecimiento de tumores y la diseminación de metástasis. Es importante destacar que experimentos *in vivo* han demostrado que las ribozimas anti-c-Met o HGF, los anticuerpos monoclonales anti-HGF, los antagonistas de péptido HGF y las pequeñas moléculas inhibidoras de quinasa contra c-Met causan significativa regresión tumoral en diversos modelos de tumor animal. También se ha implicado directamente a c-Met en cánceres sin un régimen de tratamiento exitoso, tales

como cáncer de páncreas, glioma y carcinoma hepatocelular. Además, en humanos se ha establecido un nexo causal entre la activación de c-Met y la tumorigénesis en carcinoma hereditario de células renales (HPRC), lo cual demuestra que las mutaciones activadoras de c-Met dan por resultado directamente la formación de estos tumores y son el defecto primario en estos pacientes.

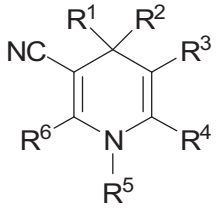
En vista del impacto de la activación de c-Met sobre la tumorigénesis y el éxito reciente con inhibidores de tirosina quinasa en la clínica, sería deseable desarrollar una molécula pequeña inhibidora de c-Met quinasa como agente terapéutico para múltiples tipos de tumor sólido y para otros trastornos proliferativos, particularmente debido a los tratamientos inadecuados disponibles en la actualidad para la mayoría de los trastornos implicados en su activación.

Los inhibidores de c-Met han sido descritos en los documentos WO 2004/076412 y WO 2006/021881 y recientemente fueron revisados [J. J. Cui, Expert Opin. Ther. Patents (2007) 17(9): 1035-1045].

En vista de la técnica previa, el problema técnico objetivo a solucionar de acuerdo con la presente invención se debe considerar, por lo tanto, respecto de la provisión de compuestos alternativos con actividad inhibitoria de c-Met quinasa.

El problema técnico se solucionó de acuerdo con la pre-

sente invención con la provisión de nuevos compuestos de la fórmula **I**

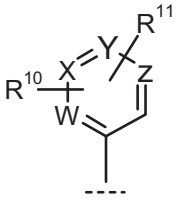


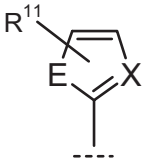
I

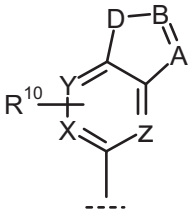
en donde,

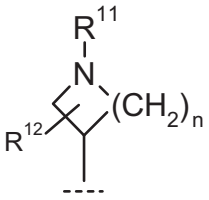
R^1 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido o alcoxialquilo opcionalmente sustituido;

R^2 está seleccionado de los grupos:









(R^2–1), (R^2–2), (R^2–3) o (R^2–4),

en donde

A y B son en cada caso, de modo independiente, C–R^{11} o N;

D y E son en cada caso, de modo independiente, N–R^{12}, O o S;

W, X, Y, y Z son en cada caso, de modo independiente, C–R^{11}, C–R^{14} o N;

n = 1, 2 ó 3;

R^3 es hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido;

R^4 es haloalquilo, R^7, R^7-aminocicloalquilo, R^7-aminocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_mNR^8R^9$ o $-C(=O)OR^8$;

R^5 es hidrógeno, aralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, R^7, $-C(=O)OR^8$, $-CH_2C(=O)NR^8R^9$ o $-(CH_2)_mNR^8R^9$;

o

R^4 y R^5 forman juntos un puente de alquileno;

R^6 es alquilo C1-3 o amino;

R^7 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{10} es hidrógeno, hidroxi, halo, amino, $-C(=O)OR^8$, $-CH(=NOR^8)$, $-NR^8R^9$, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^{11} en cada instancia es, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcio-

nalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-CH(=NOR^8)$, $-NHC(=O)R^7$, $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHC(=O)OR^7$, $-NHR^7$, $-N=CHR^7$, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R^{12} es hidrógeno, amino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-CH(=NOR^8)$, $-NHC(=O)R^7$, $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHC(=O)OR^7$, $-NHR^7$, $-N=CHR^7$, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R^{14} en cada instancia es, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido,

$-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-CH(=NOR^8)$, $-NHC(=O)R^7$, $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHC(=O)OR^7$, $-NHR^7$, $-N=CHR^7$, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$;

R^{15} en cada instancia es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente;

R^{16} en cada instancia es, de modo independiente, un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente; preferentemente R^{16} es un enlace directo;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

con la condición de que, cuando R^1 y R^5 son hidrógeno, R^3 es ciano, y R^4 y R^6 son metilo, R^2 no pueda ser 4-hidroxifenilo; o sus derivados o sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención cubre compuestos de la fórmula **I**

en forma de estereoisómeros individuales o como mezclas de sus estereoisómeros, así como sus derivados o sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, esta invención provee una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula **I** tal como se describió con anterioridad y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención provee un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición patológica mejorados con la inhibición de la actividad de c-Met quinasa en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I tal como se describió con anterioridad. Estas enfermedades, trastornos o condiciones patológicas incluyen, pero sin limitación, cánceres y otros trastornos proliferativos.

Los compuestos provistos por esta invención también son de utilidad para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

Definiciones

A lo largo de esta memoria descriptiva y las siguientes reivindicaciones, salvo que el contexto requiera otra cosa,

la palabra “comprender”, y las variaciones tales como “comprende” y “que comprende”, implica la inclusión de un componente o etapa o grupo de componentes o etapas establecidos pero no la exclusión de cualquier otro componente o etapa o grupo de componentes o etapas.

Tal como se usa en la presente, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales, salvo que el contexto dictamine claramente otra cosa. Por ej., “un compuesto” se refiere a uno o varios de estos compuestos, mientras que “la enzima” incluye una enzima particular, así como otros miembros de la familia y sus equivalentes tal como son conocidos por los especialistas en la técnica.

Por otra parte, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

“Amino” se refiere al radical $-NH_2$.

“Ciano” se refiere al radical –CN.

“Hidroxi” se refiere al radical –OH.

“Nitro” se refiere al radical $-NO_2$.

“Oxo” se refiere al radical =O.

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, no contiene insaturación, tiene de 1 a 12 átomos de carbono, con preferencia 1 a 8 átomos de car-

bono, con mayor preferencia 1 a 6 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace simple, p.ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2) o $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, con preferencia 2 a 8 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, pen-

ta-1,4-dienilo, y similares. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de ciano, nitro, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que opcionalmente contiene al menos un enlace doble, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, con preferencia 2 a 8 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo inde-

pendiente, de ciano, nitro, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares.

La cadena alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquileno o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o

varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace doble o un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descripti-

va, una cadena de alquenileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, *n*-butinileno, y similares. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cua-

lesquiera dentro de la cadena. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo tal como se definió con anterioridad que contiene 1 a 12 átomos de carbono. La parte de alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad por un radical alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-R_a$, donde cada R_a es, de modo independiente, un radical alquilo tal como se definió con anterioridad. El átomo de

oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada parte de alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió con anterioridad para un grupo alquilo.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclicos o multicíclicos aromáticos que consisten sólo en hidrógeno y carbono y que contienen de 6 a 19 átomos de carbono, donde el sistema de anillos puede estar parcial o completamente saturado. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (como en "aralquilo") incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,

heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es, de modo independiente, un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$, donde R_a es un radical alquilo tal como se definió con anterioridad y R_b es uno o varios radicales arilo tal como se definió con anterioridad, p.ej., fenilo, difenilmetilo y similares. El o los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se describió con anterioridad.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_b$, donde R_c es un radical alquenilo tal como se definió con anterioridad y R_b es uno o varios radicales arilo tal como se definió con anterioridad. La parte de arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se describió con anterioridad para un grupo arilo. La parte de alquenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquenilo.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_b$, donde R_d es un radical alquinilo tal como se definió con anterioridad y R_b es uno o varios radicales arilo tal como se definió con anterioridad. La parte de arilo del ra-

dical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se describió con anterioridad para un grupo arilo. La parte de alquinilo del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquinilo.

"Ariloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$, donde R_b es un grupo arilo tal como se definió con anterioridad. La parte de arilo del radical ariloxi puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad.

"Aralquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$, donde R_b es un grupo aralquilo tal como se definió con anterioridad. La parte de aralquilo del radical aralquiloxi radical puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente, que tiene de 3 a 15 sistemas de anillos en puente, que tiene con preferencia de 3 a 10 átomos de carbono, y que está saturado e insaturado y que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantina, norbornano,

7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo, y similares. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, amino, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es, de modo independiente, un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ donde R_a es un radical alquilo tal como se definió con anterioridad y R_e es un radical cicloalquilo tal como se definió con anterioridad. El radical alquilo y el radical

cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se definió con anterioridad.

"Cicloalquilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_e$ donde R_c es un radical alquenilo tal como se definió con anterioridad y R_e es un radical cicloalquilo tal como se definió con anterioridad. El radical alquenilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se definió con anterioridad.

"Cicloalquilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_e$ donde R_d es un radical alquinilo tal como se definió con anterioridad y R_e es un radical cicloalquilo tal como se definió con anterioridad. El radical alquinilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se definió con anterioridad.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió con anterioridad, que está sustituido con uno o varios radicales halo, tal como se definió con anterioridad, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y similares. La parte de alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió con anterioridad para un grupo alquilo.

"Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, tal

como se definió con anterioridad, que está sustituido con uno o varios radicales halo, tal como se definió con anterioridad. La parte alquenilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquenilo.

"Haloalquinilo" se refiere a un radical alquinilo, tal como se definió con anterioridad, que está sustituido con uno o varios radicales halo, tal como se definió con anterioridad. La parte de alquinilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquinilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo puede estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo pueden estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, azepinilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-

ilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxiranilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" incluye radicales heterociclilo tal como se definió con anterioridad que están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,

heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es, de modo independiente, un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"*N*-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió con anterioridad que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical *N*-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad para los radicales heterociclilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_f$ donde R_a es un radical alquilo tal como se definió con anterioridad y R_f es un radical heterociclilo tal como se definió con anterioridad, y cuando el heterociclilo es un heterociclilo con contenido de nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido con el radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte de alquilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquilo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical de la

fórmula $-R_cR_f$ donde R_c es un radical alquenilo tal como se definió con anterioridad y R_f es un radical heterociclilo tal como se definió con anterioridad, y cuando el heterociclilo es un heterociclilo con contenido de nitrógeno, el heterociclilo se puede unir con el radical alquenilo en un átomo de nitrógeno. La parte de alquenilo del radical heterociclilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquenilo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_f$ donde R_d es un radical alquinilo tal como se definió con anterioridad y R_f es un radical heterociclilo tal como se definió con anterioridad, y cuando el heterociclilo es un heterociclilo con contenido de nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido con el radical alquinilo en el átomo de nitrógeno. La parte de alquinilo del radical heterociclilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquinilo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de anillo completa o parcialmente aromático de 3 a 18 miembros que consiste

en 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo,

tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" incluye radicales heteroarilo tal como se definió con anterioridad que están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^{15} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es, de modo independiente, un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió en la presente.

"*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se definió con anterioridad que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo

con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad para radicales heteroarilo.

"Heteroaralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_g$ donde R_a es un radical alquilo tal como se definió con anterioridad y R_g es un radical heteroarilo tal como se definió con anterioridad. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo heteroarilo. La parte de alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquilo.

"Heteroaralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_g$ donde R_c es un radical alquenilo tal como se definió con anterioridad y R_g es un radical heteroarilo tal como se definió con anterioridad. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo heteroarilo. La parte de alquenilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquenilo.

"Heteroaralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_g$ donde R_d es un radical alquinilo tal como se definió con anterioridad y R_g es un radical heteroarilo tal como

se definió con anterioridad. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo heteroarilo. La parte de alquinilo del radical heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para un grupo alquinilo.

"Hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió con anterioridad, sustituido con uno o varios grupos hidroxi (-OH). Cuando el radical hidroxialquilo está unido a un heteroátomo (p.ej., oxígeno o nitrógeno), un grupo hidroxi no puede estar unido a un carbono en el grupo alquilo que está directamente unido al heteroátomo.

"Hidroxiiminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió con anterioridad, sustituido con un grupo hidroxiimino (=NOH).

"Mamífero" incluye humanos y animales domésticos tales como gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos, y similares. Con preferencia, a los fines de esta invención, el mamífero es un humano.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede suceder o no, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento o circunstancia se producen e instancias en donde no se producen. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la

descripción incluye radicales arilo tanto sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxicos o un compuesto de esta invención que, después de ser administrado al receptor, es capaz de proveer, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo de él con acción inhibidora.

Tal como se usa en la presente, la expresión "metabolito o residuo de él con acción inhibidora" significa que uno de sus metabolitos o residuos también es un inhibidor de la c-Met quinasa.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, todo coadyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente endulzante, diluyente, conservante, tintura/colorante, mejorador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, solvente o emulsionante que fue aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales por adición de ácidos como de bases.

"Sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son in-

deseables ni biológicamente ni de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico,

ácido tiociánico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

"Sal por adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de cinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, de sodio, de potasio, de calcio y de magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y simila-

res.

Las bases orgánicas de particular preferencia son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, p.ej., humanos. Un medio de este tipo incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para ello.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, con preferencia un humano, es suficiente para producir el tratamiento, tal como se define más abajo, de una enfermedad o condición patológica de interés en el mamífero, con preferencia un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará, por ejemplo, según la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o la condición patológica particulares; y el sujeto que se somete a terapia, pero puede ser

determinada por un especialista en la técnica según su propio conocimiento y esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento" tal como se usa en la presente cubre el tratamiento de la enfermedad o condición patológica de interés en un mamífero, con preferencia un humano, que tiene la enfermedad o la condición patológica de interés e incluye:

(i) evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición por la condición patológica, pero aún no se diagnosticó que la tenga;

(ii) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica; o

(iv) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

Tal como se usa en la presente, los términos "enfermedad" y "condición patológica" se pueden usar indistintamente o pueden ser diferentes en que la enfermedad o condición patológica particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que aún no se trabajó sobre la etiología) y, en consecuencia, no se conoció aún como una enfermedad, sino sólo como una condición patológica o síndrome no deseado,

donde los médicos identificaron un grupo de síntomas más o menos específicos.

Los compuestos de la invención, y sus estructuras tal como se muestran en la presente también incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)), que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o como (D) o (L) para aminoácidos. La presente invención incluye todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas, enantioenriquecidas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (−), (*R*) y (*S*) o (D) y (L) ópticamente puros se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales o se pueden resolver usando técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, salvo que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto E como Z. De la misma manera, también están incluidas todas las formas tautoméricas.

Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto conformado por los mismos átomos unidos a los mismos enlaces, pero con diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y sus mezclas, e incluye “enantiómeros”, que

se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares que no se pueden superponer.

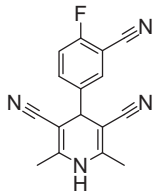
Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento protónico de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Adicionalmente, salvo que se establezca otra cosa, los compuestos de la presente invención también incluyen compuestos que difieren en la estructura sólo en presencia de uno o varios átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio o el reemplazo de un flúor por un rótulo de ^{18}F-flúor (isótopo ^{18}F) o el reemplazo de un carbono por un carbono ^{11}C-, ^{13}C- o ^{14}C-enriquecido (rótulo de ^{11}C-, ^{13}C- o ^{14}C-carbono; isótopo de ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C) están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son de utilidad, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos, o se pueden usar como trazadores para representación diagnóstica de enfermedades por imágenes *in vivo* o como trazadores para estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos o de receptores.

Los diagramas estructurales utilizados en la presente emplean y se basan en las reglas del Chemical Abstracts Service (CAS). El protocolo de nombres químicos utilizado en la presente se emplea y se basa en las reglas del Chemical Abs-

tracts Service (CAS) (para nombres químicos complejos empleados en la presente, un grupo sustituyente se denomina antes del grupo al que se une; por ejemplo, 2-ciclopropiletilo comprende una estructura de etilo con sustituyente ciclopropilo), sin embargo, en algunos casos, se usa un nombre generado por computadora (por ejemplo, usando AutoNom 2000 para ISIS/Draw). En cada caso, los compuestos se definen por medio de la fórmula estructural, ya sea como están dados o se derivan de las tablas de ejemplos.

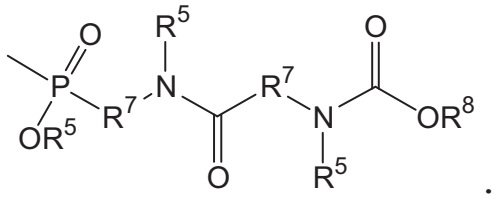
El siguiente compuesto sirve para ilustrar los sistemas de denominación usados.

Estructura	Nombre sobre la base de las reglas CAS	Nombre AutoNom 2000
	4-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo	4-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo

En diagramas de estructuras químicas, se identifican todos los enlaces, excepto para algunos átomos de carbono, donde se asume que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno como para completar la valencia.

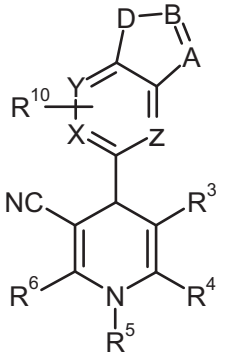
Salvo que se indique otra cosa, los nombres de los compuestos incluyen todo estereoisómero individual, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla de estereoisómeros.

El uso de paréntesis en una fórmula de la presente se usa para conservar espacio. Conforme a ello, el uso de paréntesis en una fórmula indica que el grupo incluido dentro de los paréntesis está unido directamente al átomo que precede al paréntesis. Por ejemplo, la expresión $-P(O)(OR^5)-R^7-N(R^5)-C(O)-R^7-N(R^5)-C(O)OR^8$ se puede dibujar de la siguiente manera:



.

Se prefieren de acuerdo con la presente invención los compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula I-3



I-3

en donde,

A, B son, de modo independiente entre sí, $C-R^{11}$ o N;

D es $N-R^{12}$, O o S;

X, Y, y Z son, de modo independiente entre sí, $C-R^{11}$ o N;

R^{12} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente

sustituido, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I, en donde

A es $C-R^{11}$,

B es N,

D es $N-R^{12}$,

X, Y y Z son, de modo independiente entre sí, $C-R^{11}$ o N, en donde al menos dos de X, Y y Z son $C-R^{11}$.

Los compuestos de mayor preferencia de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I, en donde

A es $C-R^{11}$,

B es N,

D es $N-R^{12}$,

X, Y y Z son, de modo independiente entre sí, $C-R^{11}$, en donde

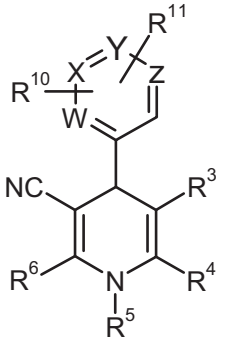
con mayor preferencia $C-R^{11}$ es un grupo CH.

Los compuestos de mayor preferencia de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I, en donde

D es un grupo NH.

Los compuestos asimismo preferidos son aquellos de la

fórmula I que tienen la fórmula I-1



I-1

en donde,

W, X, Y, y Z son en cada caso, de modo independiente, C-R^{11}, C-R^{14} o N.

Los compuestos asimismo de mayor preferencia son aquellos de la fórmula I-1

en donde

W es CH o N;

X es C-R^{14};

Y y Z son CH;

R^7 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{10} y R^{11} están ausentes.

Los compuestos de mayor preferencia de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I

en donde

R^3 es un grupo ciano.

Los compuestos de mayor preferencia de acuerdo con la

presente invención son aquellas de la fórmula I

en donde

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

con preferencia alquilo C1-3, fenilo o piridilo;

con mayor preferencia metilo.

Los compuestos de mayor preferencia de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I

en donde

R^5 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o bencilo;

con preferencia hidrógeno, alquilo C1-4 o bencilo;

con mayor preferencia metilo o hidrógeno.

Los compuestos de mayor preferencia de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I

en donde

R^4 y R^5 forman juntos un puente de alquileno.

Los compuestos de mayor preferencia de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I, en donde

R^6 es alquilo C1-3; con mayor preferencia metilo.

Los compuestos de preferencia muy particular de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I, a saber,

80 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

81 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

82 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

83 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

84 1,4-dihidro-4-[3-(3-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

85 éster metílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico;

86 ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico;

87 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(3-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

88 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(2-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

89 N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-acetamida;

91 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(3-piridinilamino)metil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

92 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-amino-5-(3,5-

diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-1-carboxílico;

93 1,4-dihidro-4-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

94.1 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo,

95 4-(3-amino-1-benzoil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

99.2 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;

103.2 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indazol-3-carboxamida;

105 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(fenilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

106.2 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico;

110 4-[3-amino-1-(metoxi-3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

111 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[4-(1-piperazinil)fe-nil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

114.2 dimetilamida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-

carboxílico;

118 1,4-dihidro-4-[3-[(2-hidroxietil)amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

119 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[(2-hidroxietil)amino]-1H-indazol-1-carboxílico;

120 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(3-piridinilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

121 4-[3-(etilamino)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

123 éste metílico del ácido [4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]fenil]-carbámico;

124 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida;

125 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida;

127 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[(4-nitrofenil)metil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

128 4-[3-[[(4-aminofenil)metil]amino]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-

piridindicarbonitrilo;

129 N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-benzamida;

130 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

131 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-1-piperidincarboxílico;

133 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(4-piperidinilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

135 éster metílico del ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-benzoico;

136 ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-benzoico;

137 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

138 4-[3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

139 4-[3-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1H-indazol-5-

il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

140 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

141 N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-2-(dietilamino)-acetamida;

142 4-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

143 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;

144 1,4-dihidro-4-[3-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

145 4-(3-formil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

147 N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-N'-metil-urea;

148 4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

149 1,4-dihidro-4-[3-[(E)-(hidroxiimino)metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

150 1,4-dihidro-4-[3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-

piridindicarbonitrilo;

151 4-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

152 1,4-dihidro-4-[3-[4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]fenil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

153 4-[3-amino-1-[(4-aminofenil)metil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

155 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]fenil]-1-piperazincarboxílico;

156 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-morfolinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

157 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[1-(4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

158 4-(3-acetil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

159 1,4-dihidro-4-[3-[(E)-(metoxiimino)metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

160 1,4-dihidro-4-[3-[(1E)-1-(hidroxiimino)etil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

163 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[[4-(4-morfolinil)fenil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

164 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1-piperazinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

165.2 2,6-dimetil-4-[3-(4-propil-piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo;

166 1,4-dihidro-4-[3-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

167.2 éster etílico del ácido 4-[5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;

168 1,4-dihidro-4-[3-[[[4-[(3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]fenil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

169 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

170 1,4-dihidro-4-[3-(1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

172 1,4-dihidro-4-[3-[[[4-[(2-hidroxietil)metil-amino]fenil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

173 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)-1H-

indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

174 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

175 1,4-dihidro-4-[3-(3-isoxazolil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

176 1,4-dihidro-4-(3-hidroxi-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

177 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(5-oxazolil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

178 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(2-tienil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

204 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

249 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2-metil-6-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo;

250 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarbonitrilo;

251 éster fenilmetílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-1-piperidincarboxílico;

252 2-(3-aminofenil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

253 N-[3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]fenil]-acetamida;

255 2-(2-aminoetil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-

metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

261 4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-benzamida;

264 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

265 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

266 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

267 2-(2-furanil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

268 éster etílico del ácido 3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridincarboxílico;

269 2,6-dietil-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

270 1,4-dihidro-2-(4-cloropirid-3-il)-6-metil-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

271 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-6'-(4-morfolinil)-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

272 2-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

273 1,4-dihidro-6'-[(2-hidroxietil)metilamino]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,3'-bipiridin]-3,5-

dicarbonitrilo;

274 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-6'-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

275 6'-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

276 2'-cloro-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

278 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2'-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

280 1,4-dihidro-2'-[(2-hidroxietil)metilamino]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

281 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-(2,5-dimetil-3-furanil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

282 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2-metil-6-(2-metil-3-furanil)-3,5-piridindicarbonitrilo;

288 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

289 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

290 éster etílico del ácido 3,5-diciano-4-(1H-indazol-

5-il)-2,6-dimetil-1(4H)-piridinacético;

292 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

293 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-1-(fenilmetil)-3,5-piridindicarbonitrilo;

294 1-etil-4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

297 4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

298 4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

299 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

301 1-ciclopropil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

302 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1-(2-propinil)-3,5-piridindicarbonitrilo;

304 6,7,8,9-tetrahidro-2-(1H-indazol-5-il)-4-metil-2H-quinolizin-1,3-dicarbonitrilo.

Los compuestos también de muy particular preferencia de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I, a saber,

94.2 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo, sal de

ácido acético;

99.1 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, sal TFA;

103.1 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indazol-3-carboxamida, sal TFA;

106.1 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico, sal TFA;

114.1 dimetilamida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico, sal TFA;

161 4-[3-(etilamino)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo,monoclorhidrato;

165.1 2,6-dimetil-4-[3-(4-propil-piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo, sal TFA;

167.1 éster etílico del ácido 4-[5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico, sal TFA;

257 éster metílico del ácido 4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-benzoico;

258 1,4-dihidro-2-[4-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

259 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2-metil-6-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo;

260 ácido 4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-benzoico;

306 1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

307 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

308 4-[3-[(2-aminoetil)amino]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

309 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo.

310 1-(2-metoxi-etil)-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo

311 4-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo

Los compuestos también de muy particular preferencia de acuerdo con la presente invención son aquellos de la fórmula I-1, a saber,

10 éster metílico del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzoico;

12 3-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-

il)-N-metil-benzamida, sal TFA;

17 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzamida;

21 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-3-piridinil-benzamida;

22 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metil-benzamida;

23 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(4-piridinil)etil]-benzamida;

26 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(4-piperidinil)etil]-benzamida;

27 N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-acetamida;

32 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-benzamida;

34 éster metílico del ácido [3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-carbámico;

38 N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-3-piridincarboxamida;

43 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-2-piridinil-benzamida;

45 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(3-etoxipropil)-benzamida;

47 2-bromo-N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-acetamida;

51 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(5-metil-2-piridinil)-benzamida;

57 N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-4-piridincarboxamida;

58 N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-2-piridincarboxamida;

60 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-benzamida;

61 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-2-tiazolil-benzamida;

62 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(6-metil-2-piridinil)-benzamida;

63 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[5-(dimetilamino)-2-piridinil]-benzamida

65 N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-1H-imidazol-2-carboxamida;

66 N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

68 N-(6-amino-2-piridinil)-3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzamida;

72 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[5-(hidroximetil)-2-piridinil]-benzamida;

76 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[5-[(dimetilamino)metil]-2-piridinil]-benzamida;

189 3’,5’-diciano-1’,4’-dihidro-N,2’,6’-trimetil-[2,4’-bipiridin]-6-carboxamida;

190 3’,5’-diciano-1’,4’-dihidro-2’,6’-dimetil-N-3-piridinil-[2,4’-bipiridin]-6-carboxamida;

191 3’,5’-diciano-1’,4’-dihidro-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2’,6’-dimetil-[2,4’-bipiridin]-6-carboxamida;

192 3’,5’-diciano-1’,4’-dihidro-2’,6’-dimetil-N-2-piridinil-[2,4’-bipiridin]-6-carboxamida;

219 éster metílico del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-fenil-4-piridinil)-benzoico;

229 éster metílico del ácido 3-[2-(1-acetil-3-piperidinil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico;

230 éster metílico del ácido 3-[2-[1-(aminocarbonil)-3-piperidinil]-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico;

232 éster metílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-(3-nitrofenil)-4-piridinil]-benzoico;

233 éster metílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-(4-nitrofenil)-4-piridinil]-benzoico;

234 éster metílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-(4-hidroxifenil)-6-metil-4-piridinil]-benzoico;

235 éster metílico del ácido 3-[2-(3-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico;

236 éster metílico del ácido 3-[2-(4-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico;

238 3-[2-(4-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-N-metil-benzamida;

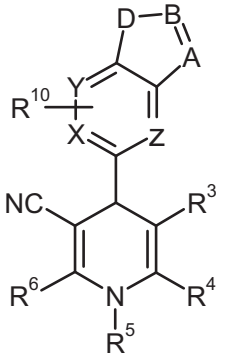
239 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-(4-hidroxifenil)-6-metil-4-piridinil]-N-metil-benzamida;

240 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-fenil-4-piridinil)-N-metil-benzamida;

246 3-[2-(3-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-benzamida;

284 éster metílico del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-4-piridinil)-benzoico.

La invención también se refiere a un proceso para preparar compuestos de la fórmula I-3



I-3

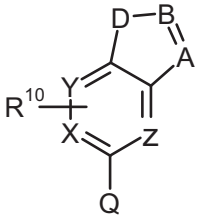
en donde

A, D, B, X, Y, Z, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^{10} son como se definieron

para la fórmula I,

que comprende las siguientes etapas:

(a) conversión de los compuestos de la fórmula III



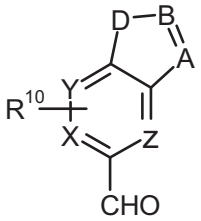
III

en donde

Q es hidrógeno, halo, $-CH_2OH$, ciano o $-CO_2R^{13}$;

R^{13} es hidrógeno, alquilo C1-4 o bencilo;

en los aldehídos intermediarios de la fórmula IIa,



IIa

(b) conversión de los aldehídos IIa obtenidos en la etapa (a) en compuestos de la fórmula I-3.

La conversión de **III** en **IIa** y **IIa** en **I** puede incluir una o varias etapas de síntesis, incluyendo, pero sin limitación, manipulaciones de grupos protectores.

Se prefiere de acuerdo con la presente invención un proceso en el que los aldehídos intermediarios de la fórmula **IIa** están seleccionados del grupo que consiste en

3-(4-piridinil)-1H-indazol-5-carboxaldehído;

3-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-5-carboxaldehído;

5-formil-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;

3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-carboxaldehído;

1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxaldehído;

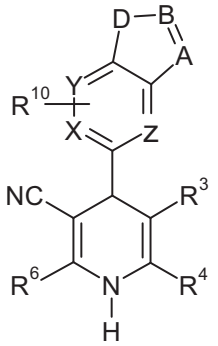
3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído;

éster metílico del ácido 5-formil-1H-indazol-3-carboxílico;

4-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído.

La presente invención también se refiere al aldehído intermediario de la fórmula **IIa** mencionado explícitamente con anterioridad.

La invención también se refiere a un proceso para preparar compuestos de la fórmula I-3 en donde R^5 no es hidrógeno, que comprende la conversión de los compuestos de la fórmula IV



IV

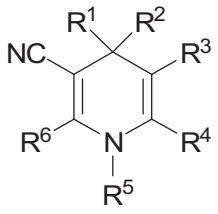
en donde

A, D, B, X, Y, Z, R^3, R^4, R^6 y R^{10} tienen el mismo significado que el definido en la fórmula I;

en compuestos de la fórmula I-3.

La conversión de **IV** a **I** puede incluir una o varias etapas de síntesis, incluyendo, pero sin limitación, manipulaciones de grupos protectores.

Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para preparar compuestos de esta invención, es decir, compuestos de la fórmula **I**:



I

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen con anterioridad para la fórmula I, como estereoisómeros individuales o como mezclas de estereoisómeros o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Se entiende que, en la siguiente descripción, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas descritas sólo si estas contribuciones resultan en compuestos estables; es decir, compuestos que son suficientemente robustos para sobrevivir a un aislamiento en un grado de pureza útil de la mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

También se apreciará por los especialistas en la técnica que, en el proceso descrito más abajo, los grupos funcionales de los compuestos intermediarios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores apropiados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxi, amino, mercapto y ácido car-

boxílico. Los grupos protectores apropiados para hidroxi incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores apropiados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares, acetoílo, benzoílo, y similares. Los grupos protectores apropiados para mercapto incluyen -C(=O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores apropiados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores apropiados para la funcionalidad NH del anillo en restos heterarilo, tales como, por ejemplo, indol o indazol, incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares, acetoílo, benzoílo, y similares, 2-trimetilsilaniletoximetilo (SEM), y similares.

Los grupos protectores se pueden añadir o quitar de acuerdo con técnicas estándar, que son conocidas por los especialistas en la técnica y son tal como se describen en la presente.

El uso de grupos protectores se describe en detalle en Greene, T. W. y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley. Tal como apreciará un especialista en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina polimérica como una resina de Wang, una resi-

na de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

También será apreciado por los especialistas en la técnica que, a pesar de que estos derivados protegidos de los compuestos de esta invención no poseen actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y luego se pueden metabolizar en el organismo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Estos derivados se pueden describir, por ende, como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Se entiende que un especialista en la técnica será capaz de preparar los compuestos de la invención por medio de métodos similares a los métodos descritos en la presente o por medio de métodos conocidos por un especialista en la técnica. Se entiende también que un especialista en la técnica será capaz de preparar, de una manera similar a la descrita más abajo, otros compuestos de la fórmula **I** no específicamente ilustrados más abajo, usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según necesidad, que se podrán realizar sin experimentación indebida. En general, los compuestos empleados como materiales de partida iniciales en la síntesis de los compuestos de la invención son bien conocidos y asequibles en comercios, por ejemplo, de Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA,

etc. En la medida en que los compuestos empleados como materiales de partida iniciales no estén disponibles en comercios, los compuestos se pueden sintetizar fácilmente usando las referencias provistas o por medio de procedimientos estándar comúnmente empleados por los especialistas en la técnica y/o hallados en textos de referencias generales (ver p. ej., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, *Part B, Reactions and Synthesis*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, etc., y referencias citadas).

Una lista comprehensiva de las abreviaturas usadas por químicos orgánicos de conocimiento común en la técnica aparece en The ACS Style Guide (tercera edición) o las Guidelines for Authors for the *Journal of Organic Chemistry.* Las abreviaturas contenidas en dichas listas, y todas las abreviaturas utilizadas por químicos orgánicos con conocimiento común en la técnica se incorporan en la presente por referencia.

En los siguientes esquemas de reacción y su descripción, se usan las siguientes abreviaturas comunes:

DMF para *N,N*-dimetilformamida

THF para tetrahidrofurano

TFA para ácido trifluoroacético

EtOAc para acetato de etilo

TMS para trimetilsililo

TLC para cromatografía en capa fina

MeOH para metanol

NaOH para hidróxido de sodio

Boc para *t*-butoxicarbonilo

DCM para diclorometano

DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio

Adicionalmente, cuando se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de esta descripción, ellas tienen los siguientes significados:

acac	acetilacetonato
Ac_2O	anhídrido acético
AcO (o OAc)	acetato
anhid	anhidro
ac	acuoso
Ar	arilo
atm	atmósfera
9-BBN	9-borabiciclo[3,3,1]nonilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
p. e.	punto de ebullición
br s	singulete amplio
Bz	benzoílo

n-BuOH	*n*-butanol
t-BuOH	*ter*-butanol
t-BuOK	*ter*-butóxido de potasio
C	Celsius
calc.	calculado
CAN	nitrato de amonio cérico
Cbz	carbobenciloxi
CDI	carbonildiimidazol
CD_3OD	metanol-d_4
Celite®	agente filtrante de tierra de diatomeas, Celite ® Corp.
CI-MS	espectroscopia de masa por ionización química
^{13}C RMN	resonancia magnética nuclear de carbono-13
m-CPBA	ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DABCO	1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano
DBU	1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
dec	descomposición
DIA	diisopropilamina
DMAP	4-(*N,N*-dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMSO	dimetilsulfóxido

E	opuesto (*entgegen*, configuración)
EDCl	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
EI	impacto de electrones
ELSD	detector evaporativo de luz dispersa
equiv	equivalente
ES-MS	espectroscopia de masa por electronebulización
EtOH	etanol (100%)
EtSH	etanotiol
Et_2O	éter dietílico
Et_3N	trietilamina
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
GC	cromatografía gaseosa
GC-MS	cromatografía gaseosa-espectroscopia de masa
h	hora, horas
hex	hexanos o hexano
^{1}H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
HMPA	hexametilfosforamida
HMPT	triamida hexametilfosfórica
HOBT	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
insol	insoluble
IPA	isopropilamina

*i*PrOH	alcohol isopropílico
IR	infrarrojo
L	litro
LAH	hidruro de litio y aluminio
LC	cromatografía líquida
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
LDA	diisopropilamida de litio
M	mol L^{-1} (molar)
m	multiplete
m	meta
MeCN	acetonitrilo
MHz	megahertz
min	minuto, minutos
µL	microlitro
mL	mililitro
µM	micromolar
mol	mol
mp	punto de fusión
MS	espectro de masa, espectrometría de masa
Ms	metansulfonilo
m/z	relación masa a carga
N	equiv L^{-1} (normal)
NBS	*N*-bromosuccinimida
nM	nanomolar
NMM	4-metilmorfolina

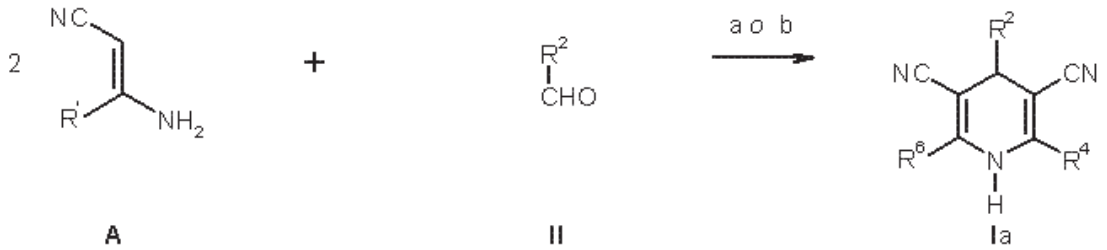
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
o	orto
obs.	observado
p	para
p	página
pp	páginas
$PdCl_2dppf$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio
pH	logaritmo negativo de la concentración del ion hidrógeno
Ph	fenilo
pK	logaritmo negativo de la constante de equilibrio
pK_a	logaritmo negativo de la constante de equilibrio para asociación
PPA	ácido (poli)fosfórico
PS-DIEA	diisopropiletilamina unida a poliestireno
PiBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
q	cuarteto
rac	racémico
R	recto (configuracional)
R_f	factor de retardo (TLC)
RT	tiempo de retención (HPLC)

ta	temperatura ambiente
s	singulete
S	sinistro (configuracional)
t	triplete
TBDMS, TBP	ter-butildimetilsililo
TBDPS, TPS	ter-butildifenilsililo
TEA	trietilamina
Tf	trifluorometansulfonilo (triflilo)
TFFH	hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*- tetrametilformamidinio
TMAD	*N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
Ts	*p*-toluensulfonilo
v/v	relación volumen a volumen
p/v	relación peso a volumen
p/p	relación peso a peso
Z	junto (*zusammen*, configuración)

A. Preparación de compuestos de la fórmula **I**a

Los compuestos de la fórmula **I**a son compuestos de la fórmula **I** en donde R^1 y R^5 son hidrógeno, R^3 es ciano, R^4 y R^6 son alquilo C1-3 (designados en el Esquema de reacción 1 como R'), y R^2 se define como en la síntesis. Los compuestos de la fórmula **I**a se pueden preparar tal como se describe más abajo en el Esquema de reacción 1:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1

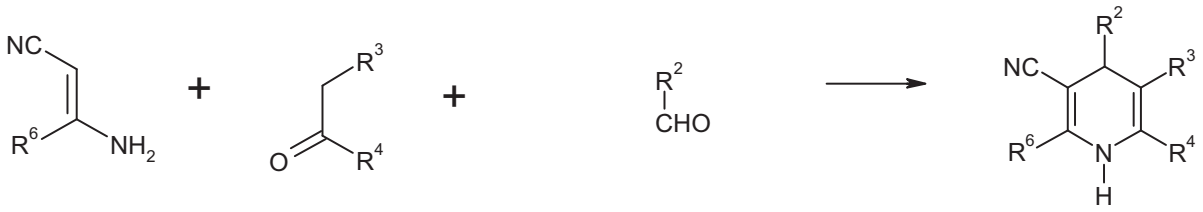


En general, los compuestos de la fórmula **I**a, tal como se estableció más arriba en el Esquema de reacción 1, se preparan por medio de la reacción de Hantzsch [ver Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **215**, 1 (1882); Wehinnger, E., et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **20**, 762-769 (1981)] haciendo reaccionar 2 equiv. de un aminonitrilo apropiado **A** con un aldehído de la fórmula **II** ya sea a) en ácido acético a 110°C durante, p.ej.,1 h; o b) en metanol en reflujo durante 6 h, seguido del tratamiento con ácido acético a 50°C durante 1 h. La condición de reacción particular se basa en las propiedades de los reactivos, que pueden ser determinadas por un especialista en la técnica sin experimentación indebida.

B. Preparación de los compuestos de la fórmula **I**b

Los compuestos de la fórmula **I**b son compuestos de la fórmula **I**, en donde R^1 y R^5 son hidrógeno, y R^2, R^3, R^4 y R^6 son como se definieron con anterioridad. Los compuestos de la fórmula **I**b se pueden preparar tal como se describe más abajo en el Esquema de reacción 2:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



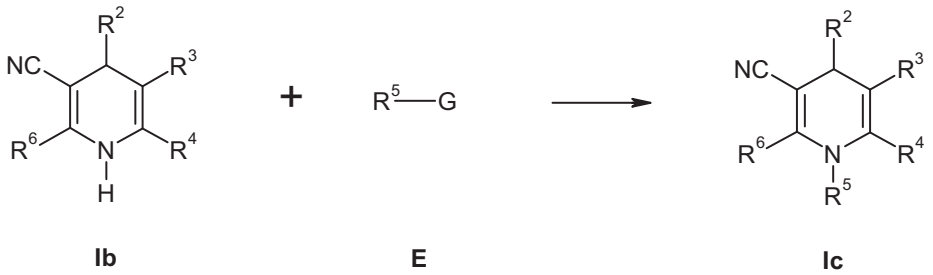
C **D** **II** **Ib**

En general, los compuestos de la fórmula **I**b, tal como se estableció más arriba en el Esquema de reacción 2, se preparan mezclándolos junto con un aminonitrilo **C** apropiado, una cetona **D** apropiada y un aldehído de la fórmula **II** en etanol, y calentando la mezcla a reflujo durante, por ejemplo, 6 h [ver por ejemplo, Arrowsmith, J. E., et al. *J. Med. Chem.*, **29**, 1696-1702 (1986); Alker, D., et al. *J. Med. Chem.*, **33**, 1805-1811 (1990)].

C. Preparación de los compuestos de la fórmula **I**c

Los compuestos de la fórmula **I**c son compuestos de la fórmula **I** en donde R^1 es hidrógeno, R^3 es ciano, R^5 es como se define en la síntesis, pero no es hidrógeno, y R^2, R^4 y R^6 se definen como en la síntesis. Los compuestos de la fórmula **I**c se pueden preparar tal como se describe más abajo en el Esquema de reacción 3, en donde G en G-R^5 es un grupo saliente, tales como, por ejemplo, Cl, Br, I, tosilato, triflato, mesilato o similares:

ESQUEMA DE REACCIÓN 3

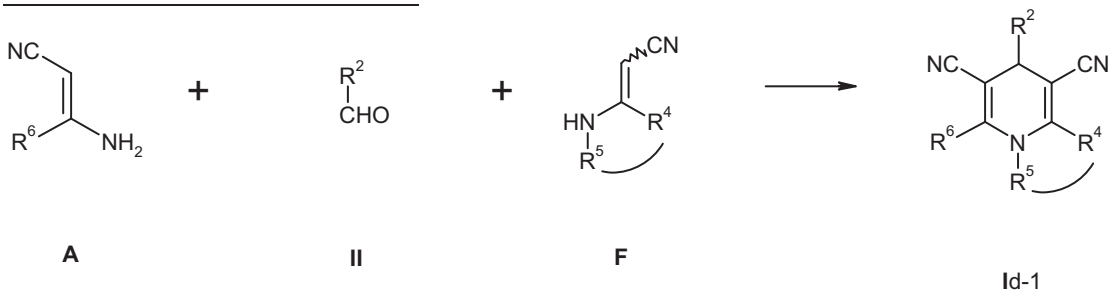


En general, los compuestos de la fórmula **I**c, tal como se estableció más arriba en el Esquema de reacción 3, se preparan por desprotonación en la posición 1 de la dihidropiridina con una base tales como, p.ej., hidruro de sodio o Cs_2CO_3 y luego por reacción con un electrófilo **E** apropiado, en un solvente apropiado tales como, por ejemplo, DMF o THF.

D. Preparación de los compuestos de las fórmulas **I**d-1 y **I**d-2

Los compuestos de la fórmula **I**d-1 son compuestos de la fórmula **I** en donde R^1 es hidrógeno, R^3 es ciano, R^4 y R^5 forman un puente de alquileno (mostrado esquemáticamente en el Esquema de reacción 4), R^6 es alquilo C1-3 y R^2 se define como en la síntesis. Los compuestos de la fórmula **I**d-1 se pueden preparar tal como se describe más abajo en el Esquema de reacción 4:

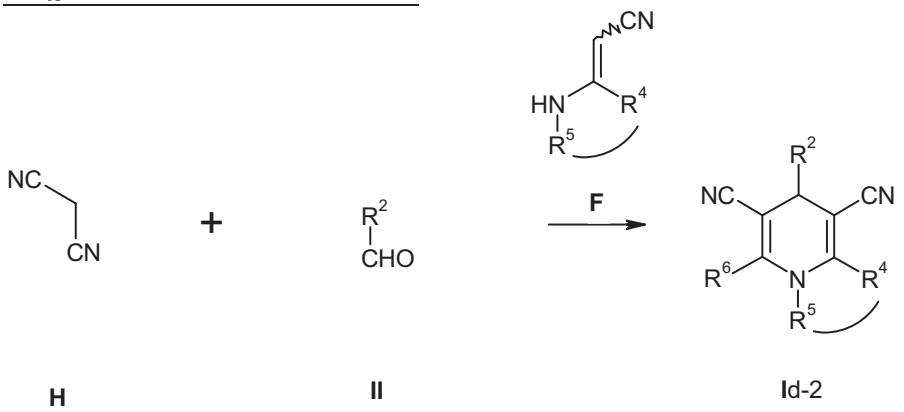
ESQUEMA DE REACCIÓN 4



En general, los compuestos de la fórmula **I**d-1, tal como se establecieron más arriba, se preparan haciendo reaccionar junto con un aldehído de la fórmula general **II** y un aminonitrilo apropiado **F**, a temperatura elevada, con preferencia a reflujo, tras lo cual se añade un aminonitrilo **A** apropiado y ácido acético a la reacción, que luego se calienta a temperatura elevada. En una preparación preferida, el aminonitrilo **F** empleado es 2-piperidiniliden-etanonitrilo y el aminonitrilo **A** empleado es 3-aminocrotononitrilo.

Los compuestos de la fórmula **I**d-2 son compuestos de la fórmula **I**, en donde R^1 es hidrógeno, R^2 es la entidad (R^2-3), R^3 es ciano, R^4 y R^5 forman un puente de alquileno (mostrado esquemáticamente en el Esquema de reacción 5), R^6 es amino, y R^2 se define como en la síntesis. Los compuestos de la fórmula **I**d-2 se pueden preparar tal como se describe más abajo en el Esquema de reacción 5:

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



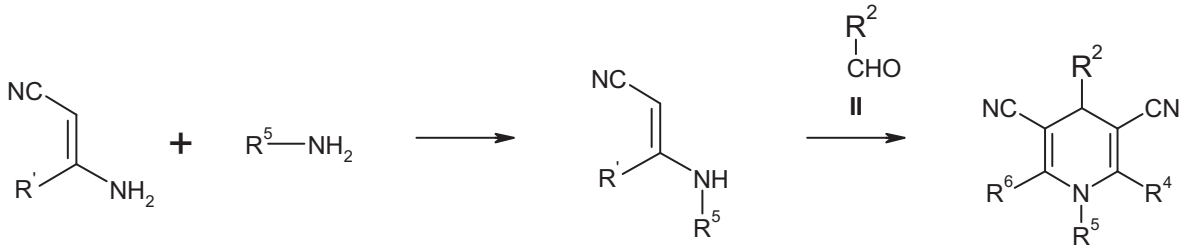
En general, los compuestos de la fórmula **I**d-2, tal como se establecen con anterioridad, se preparan mezclando un al-

dehído de la fórmula general **II**, malononitrilo **H** y una base apropiada, tales como, por ejemplo, piperidina, tras lo cual se añade un aminonitrilo apropiado **F** y la mezcla de reacción luego se calienta a temperatura elevada, con preferencia a reflujo. En una preparación preferida, el aminonitrilo **F** empleado es 2-piperidiniliden-etanenitrilo.

E. Preparación de los compuestos de la fórmula **I**e

Los compuestos de la fórmula **I**e son compuestos de la fórmula **I**, en donde R^1 es hidrógeno, R^3 es ciano, R^4 y R^6 son alquilo C1-3 (designados en el Esquema de reacción 1 como R'), R^5 es como se define en la síntesis, pero no es hidrógeno, y R^2 se define como en la síntesis. Los compuestos de la fórmula **I**e se pueden preparar tal como se describe más abajo en el Esquema de reacción 6:

ESQUEMA DE REACCIÓN 6



A **J** **K** **Ie**

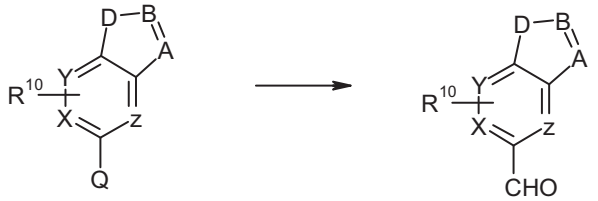
En general, los compuestos de la fórmula **I**e, tal como se estableció más arriba en el Esquema de reacción 6, se preparan de la siguiente manera. Un aminonitrilo **A** apropiado se hace reaccionar con una amina **J** apropiada, en un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, etanol, para producir un

aminonitrilo **K**. Será obvio para el especialista en la técnica que las sales de amina **J** también pueden ser apropiadas para la reacción, cuando se liberan *in situ* por adición de una base apropiada, como, por ejemplo, piridina. Las sales apropiadas de amina **J** son, p.ej., sales clorhidrato. El aminonitrilo **K**, así obtenido, se puede hacer reaccionar con un aldehído de la fórmula general **II** por medio de la reacción de Hantzsch, tal como se describió con anterioridad.

F. Preparación de los intermediarios de la fórmula **IIa**

Tal como se describió con anterioridad, los intermediarios de la fórmula **IIa** se usan para preparar los compuestos de la fórmula **I** preferidos, en donde A, B, D, X, Y, Z y R^{10} se definen como en la síntesis. Los intermediarios de la fórmula **IIa** se pueden preparar a partir de los intermediarios de la fórmula **III**, en donde A, B, D, X, Y, Z y R^{10} se definen como en la síntesis y Q es hidrógeno, halo, $-CH_2OH$, ciano o $-CO_2R^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo C1-4 o bencilo, como se describe más abajo en el Esquema de reacción 7:

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



III **IIa**

Las condiciones de reacción apropiadas se basan en las propiedades del reactivo, es decir, la naturaleza de A, B, D, X, Y, Z, R^{10} y Q, y pueden ser determinadas por un especialista en la técnica sin experimentación indebida. En el caso de que Q sea hidrógeno, se puede preparar por ejemplo un intermediario de la fórmula **IIa** por metalación, por ejemplo una reacción de desprotonación con una base apropiada como diisopropilamida de litio, seguido de neutralización del intermediario organometálico con una fuente de formilo apropiado como DMF o un formiato de alquilo apropiado, como formiato de etilo. En el caso de que Q sea halo, se puede preparar un intermediario de la fórmula **IIa** por ejemplo por reacción de intercambio de halógeno-metal, seguido de neutralización del intermediario organometálico con una fuente de formilo apropiada como DMF o un formiato de alquilo apropiado, como formiato de alquilo. De modo alternativo, se puede emplear una reacción de formilación mediada por un complejo metálico apropiado, como, p.ej., un complejo de fosfina de paladio apropiado, como $PdCl_2(PPh_3)_2$, en presencia de monóxido de carbono y una sal de formiato apropiada, como formiato de sodio. En el caso de que Q sea $-CH_2OH$, se puede emplear una reacción de oxidación apropiada, como, p.ej., usando un agente de oxidación apropiado, tales como, p.ej., MnO_2, PCC o complejo de SO_3-piridina. En el caso de que Q sea ciano o $-CO_2R^{13}$, se puede emplear una reacción de reduc-

ción apropiada, como, p.ej., usando un agente de reducción apropiado, como, p.ej., DIBAL-H, en un solvente apropiado, como THF, a baja temperatura, tales como -100°C a 0 C.

Se entiende que pueden ser preparados de modo similar otros compuestos de la invención no específicamente revelados en los anteriores esquemas de reacción por un especialista en la técnica con los materiales de partida apropiados.

Todos los compuestos de la invención tal como se preparar con anterioridad que existen en forma básica o ácida libre se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o el ácido inorgánico u orgánico apropiado. Las sales de los compuestos preparados con anterioridad se pueden convertir en su forma básica o ácida libre por medio de técnicas estándar.

Se entiende que todos los polimorfos, formas amorfas, anhidratos, hidratos, solvatos y sales de los compuestos de la invención pretenden estar dentro del alcance de la invención. Por otra parte, todos los compuestos de la invención que contienen un grupo éster se pueden convertir en el ácido correspondiente por medio de métodos conocidos por el especialista en la técnica o por medio de los métodos descritos en la presente. Del mismo modo, los compuestos de la invención que contienen un grupo ácido carboxílico se pueden convertir en la correspondiente amida por medio de métodos de

amidación conocidos por los especialistas en la técnica. Las amidas también se pueden preparar a partir de las correspondientes aminas por reacción con cloruros de ácido u otras técnicas apropiadas. Se pueden realizar otras sustituciones en la molécula por medio de métodos (tales como hidrogenación, alquilación, reacción con cloruros de ácido, y similares) conocidos por los especialistas en la técnica sin experimentación indebida.

Para preparar los clatratos de ciclodextrina de esta invención, se pueden disolver los compuestos de la fórmula **I**, tal como se define con anterioridad en la síntesis de la invención, en un solvente farmacológicamente aceptable, tales como, p.ej. (pero sin limitación), en un alcohol (preferentemente etanol), en una cetona (como acetona) o en un éter (como éter dietílico), y se mezcla con soluciones acuosas de α-ciclodextrina, β-ciclodextrina o γ-ciclodextrina, preferentemente β-ciclodextrina de 20°C a 80°C; o los ácidos de los compuestos de la fórmula **I** como se definió con anterioridad en la síntesis de la invención en forma de las soluciones acuosas de sus sales (p.ej., sales de sodio o de potasio) se pueden mezclar con una ciclodextrina y luego con solución con la cantidad equivalente de un ácido (p.ej., HCl o H_2SO_4) para obtener el correspondiente clatrato de ciclodextrina.

En este punto o después de enfriar, los correspondien-

tes clatratos de ciclodextrina se separan en forma de cristales. Sin embargo, también es posible convertir sólo y también compuestos cristalinos de la fórmula **I**, tal como se definió con anterioridad en la síntesis de la invención, agitando más bien mucho tiempo (p.ej., durante 1 hora a 14 días) a temperatura ambiente, por tratamiento con una solución acuosa de ciclodextrinas, en la correspondiente forma de clatrato de ciclodextrina. Los clatratos se pueden aislar luego como cristales sólidos de flujo libre succionando los solventes y secando.

Las ciclodextrinas usadas en esta invención son asequibles en comercios, p.ej., de Aldrich Chemical Co. o se pueden preparar por medio de métodos conocidos por los especialistas en la técnica. Ver, p.ej., Croft, A. P. et al., "Syntesis of Chemically Modified Cyclodextrins", *Tetrahedron* 1983, Vol.39, No. 9, pp. 1417-1474. Las ciclodextrinas apropiadas incluirán una amplia variedad de aquellas que producen clatratos de los compuestos de la fórmula **I** tal como se establece con anterioridad. Ver, p.ej., J.E.F.Reynolds (ed.) Martindale, The Extra Pharmacopoeia 28th ed. The Pharmaceutical Press, Londres 1982, p. 333 y 389-390 y O.-A. Neumueller (ed.),Roempps Chemie-Lexikon,8.Aufl. Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1981, p. 763-764, 841, 1053-1054.

Seleccionando las cantidades apropiadas de ciclodextrinas y agua, es posible obtener los nuevos clatratos en una

composición estequiométrica con un contenido reproducible de sustancia efectiva. Los clatratos se pueden usar en una forma higroscópica seca o en una forma que contiene agua pero menos higroscópica. Una relación molar típica de ciclodextrina a un compuesto de la fórmula **I** es 2:1 (ciclodextrina:compuesto).

Los compuestos de la invención son inhibidores de enfermedades mediadas por c-Met o condiciones patológicas mediadas por c-Met. Las expresiones "enfermedad mediada por c-Met" y "condición patológica mediada por c-Met" significan cualquier estado patológico u otra condición nociva en los que se sabe que c-Met desempeña un papel. Las expresiones "enfermedad mediada por c-Met" y "condición patológica mediada por c-Met" también significan aquellas enfermedades o condiciones patológicas que se alivian por tratamiento con un inhibidor de c-Met. Estas enfermedades y condiciones patológicas incluyen, sin limitación, cánceres y otros trastornos proliferativos.

De acuerdo con ello, los compuestos son de utilidad en el tratamiento de, por ejemplo, las siguientes enfermedades o trastornos en mamíferos, en particular humanos: cáncer de esófago, de páncreas, renal, gástrico, de colon, de tiroides, de cerebro, de mama, de próstata, de pulmón y otros cánceres de tumores sólidos; aterosclerosis; regulación de angiogénesis; trombosis; y fibrosis pulmonar.

Los compuestos de esta invención también son de utilidad para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de vías de transducción de señales intracelularares mediadas por dichas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar en cuanto a su capacidad para inhibir la c-Met quinasa por medio de distintos ensayos *in vitro* o *in vivo* conocidos y por medio de los ensayos descritos en la presente. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición ya sea de la actividad de fosforilación o la actividad de la ATPasa de c-Met activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a c-Met. El enlace del inhibidor se puede medir por radiorrotulación del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/c-Met y determinación de la cantidad de unión de radiorrotulación. De modo alternativo, la unión del inhibidor se puede determinar realizando un experimento de competición, donde nuevos inhibidores se incuban con c-Met unido a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto de utilidad en la presente invención como un inhibidor de la c-Met quinasa se establecen en los Ejemplos biológicos que figuran más abajo.

La administración de los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en

una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por medio de los modos de administración de agentes aceptados para servir a similares utilidades. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente apropiado farmacéuticamente aceptable y se pueden formular en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, la vía oral, tópica, transdérmica, inhalativa, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral tal como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de modo de permitir que los ingredientes activos contenidos sean biodisponibles después de la administración de la composición al paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente adoptan la forma de una o varias unidades de dosificación, donde, p.ej., un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un contenedor de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede llevar una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales

de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o serán obvios para los especialistas en esta técnica; por ejemplo, ver *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición para ser administrada contendrá, en cualquier situación, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad o condición patológica de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, los portadores son particulados, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. Los portadores pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que son de utilidad, por ejemplo, en la administración inhalatoria.

Cuando se pretende para la administración oral, la composición farmacéutica está con preferencia en forma sólida o líquida, estando incluidas las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel dentro de las formas consideradas en la presente como sólido o líquido.

Como una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea

o forma similar. Dicha composición sólida típicamente contendrá uno o varios diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, uno o varios de los siguientes puede estar presente: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes endulzantes tales como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tales como menta piperina, salicilato de metilo o sabor naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tales como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, p.ej., un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministrar por inyección, como dos ejemplos. Cuando se pretende para administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o varios de un agente endulzante, conservantes, tintura/colorante y mejorador del sabor. En una composición que se pretende ad-

ministrar por inyección, se pueden incluir uno o varios de un tensioactivo, conservante, humectante, dispersante, agente de suspensión, buffer, estabilizante y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sea por soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o varios de los siguientes coadyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, con preferencia solución fisiológica salina, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono- o diglicéridos sintéticos que pueden servir como medio solvente o de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácido etilendiamintetraacético; buffers tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringas descartables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o de plástico. La solución fisiológica es un coadyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención pretendida para administración parenteral u oral deberá contener una cantidad de un compuesto de la invención de modo

de obtener una dosificación apropiada. Típicamente, esta cantidad es de al menos el 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se pretende para administración oral, esta cantidad se puede variar entre el 0,1 y el 70% del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre el 4% y el 50% del compuesto de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre el 0,01 y el 10% en peso del compuesto antes de la dilución de la invención.

La composición farmacéutica de la invención se puede pretender para administración tópica, en cuyo caso el portador puede comprender apropiadamente una solución, emulsión, ungüento o base de gel. La base, p.ej., puede comprender uno o varios de los siguientes: petrolato, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se pretende para administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de el 0,1 a el 10% p/v (peso por unidad de volumen).

La composición farmacéutica de la invención se puede pretender para administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio que se disolverá en el recto, liberando el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como un excipiente no irritativo aporpiado. Estas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta son típicamente inertes, y se pueden seleccionar,p.ej.,de azúcar, goma laca y otros agentes de cobertura entéricos. De modo alternativo, los ingredientes activos se pueden moldear en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une con el compuesto de la invención y, de este modo, ayuda en el suministro del compuesto. Los agentes apropiados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término “aerosol” se usa para denotar

una variedad de sistemas que van de aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. El suministro puede ser por un sistema licuado o gas comprimido o por un sistema de bomba apropiado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden suministrar en sistemas de fase simple, bifásicos o trifásicos, a fin de suministrar el o los ingredientes activos. El suministro del aerosol incluye el contenedor necesario, activadores, válvulas, subcontenedores, y similares, que conforman un kit. Un especialista en la técnica, sin experimentación indebida, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por la metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ej., una composición farmacéutica que se ha de administrar por inyección se puede preparar combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril, de modo de formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención de modo de facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables se administran en una cantidad terapéuti-

camente efectiva que variará de acuerdo con varios factores y pueden ser determinados rutinariamente por un especialista en la técnica. En general, una dosis diaria terapéuticamente efectiva (para un mamífero de 70 kg) va de 0,001 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a 100 mg/kg (es decir, 7,0 gm); con preferencia, una dosis terapéuticamente efectiva (para un mamífero de 70 kg) va de 0,01 mg/kg (es decir, 7 mg) a 50 mg/kg (es decir, 3,5 gm); con mayor preferencia, una dosis terapéuticamente efectiva (para un mamífero de 70 kg) va de 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a 25 mg/kg (es decir, 1,75 gm).

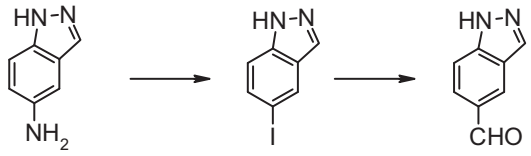
Los compuestos de la invención o sus derivados farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar junto con, antes o después de la administración de uno o varios agentes terapéuticos. Dicha terapia combinada incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de la invención y uno o varios agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ej., un compuesto de la invención y el otro agente activo se pueden administrar juntos al paciente en una composición de dosificación oral individual como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y

uno o varios agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, concurrentemente o en momentos escalonados, es decir, en secuencia; se entiende que la terapia combinada incluye todos estos regímenes.

EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones de síntesis específicas (para la preparación de compuestos de partida de ejemplo), ejemplos de síntesis (para la preparación de los compuestos de la invención) y ejemplos biológicos (para los ensayos usados para demostrar la utilidad de los compuestos de la invención) se proveen como una guía para ayudar en la práctica de la invención, y no constituyen una limitación en el alcance de la invención. Cuando se dan uno o varios RMN para un compuesto particular, cada RMN puede representar un estereoisómero individual, una mezcla no racémica de estereoisómeros o una mezcla racémica de los estereoisómeros del compuesto.

Preparación de síntesis 1

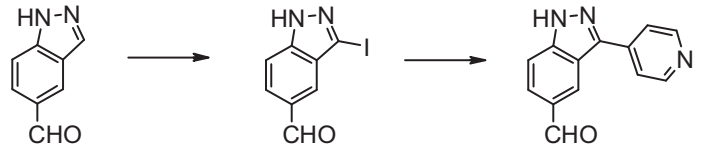


Se suspendió 5-aminoindazol (64,73 g, 486,13 mmol) en 600 mL de agua y 600 mL de hielo, y se añadió HCl concentrado (200 mL, 5759 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de

hielo-sal hasta -5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (37,34 g, 541,2 mmol) en 200 mL de agua (llevó 1 h). La temperatura interna se mantuvo a menos de +2 °C. La solución marrón resultante se agitó durante otros 15 min a -5 °C, luego se añadió lentamente una solución de yoduro de potasio (97 g, 584,34 mmol) en 250 mL de agua gota a gota (tomó 30 min). Después de completar la adición, la reacción se calentó hasta 90 °C durante 1,5 h. Después de enfriar, la solución se filtró para dar un sólido negro fino y el filtrado se dejó reposar durante la noche en el refrigerador. Al día siguiente, el filtrado se filtró nuevamente y los dos sólidos se combinaron y se secaron para dar 5-yodoindazol (126,63 g, 106%).

Una mezcla de 5-yodoindazol (10 g, 41 mmol), HCOONa (5,57 g, 82 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,44 g, 2,05 mmol) en DMF (60 mL) se puso al vacío y se cargó con monóxido de carbono (CO). Este proceso se repitió tres veces, tras lo cual la mezcla se mantuvo a 110 °C durante 6 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente (ta), la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1H-indazol-5-carboxaldehído (3,52 g, 59%) en forma de un sólido blanco.

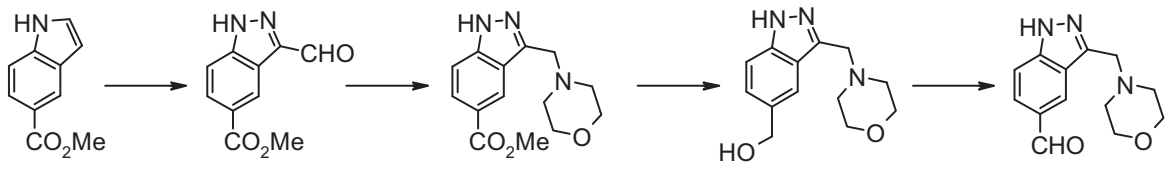
Preparación de síntesis 2



A una solución de 1H-indazol-5-carboxaldehído (3,75 g, 25,7 mmol) en dioxano (120 mL) se añadió una solución de NaOH (15,48 g, 384,9 mmol) en agua (120 mL). A esta solución, se añadió yodo (8,2 g, 32 mmol). Al cabo de 1 h a temperatura ambiente, se añadió más yodo (8,2 g, 32 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional a ta. Después de eliminar la mayor parte del dioxano al vacío, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para obtener 3-yodo-1H-indazol-5-carboxaldehído (4,5 g, 64,5%).

A una suspensión de 3-yodo-1H-indazol-5-carboxaldehído (200 mg, 0,74 mmol) y ácido 4-piridinborónico (110 mg, 0,89 mmol) en tolueno/EtOH (1:1, 8 mL) en un tubo sellado se añadió Na_2CO_3 (2 N, 1 mL) seguido de $Pd(PPh_3)_4$ (85 mg, 0,074 mmol). La mezcla de reacción se colocó al vacío, y se recargó con N_2 tres veces, luego se mantuvo a 100-110 °C durante 4-5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó. La concentración seguida de purificación por cromatografía flash dio 3-(4-piridinil)-1H-indazol-5-carboxaldehído (106 mg, 64%).

Preparación de síntesis 3



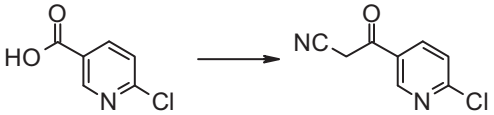
A una suspensión de éster metílico del ácido 1H-indol-5-carboxílico (4 g, 22,83 mmol) en una solución de $NaNO_2$ (15,75 g, 228,33 mmol) en agua (400 mL) se añadió HCl (conc.) gota a gota hasta pH <2 a ta. La mezcla resultante se agitó durante otras 3 h. La mezcla cruda se extrajo con EtOAc (3x150 mL), se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para obtener éster metílico del ácido 3-formil-1H-indazol-5-carboxílico (1,57 g, 32%).

A una solución de éster metílico del ácido 3-formil-1H-indazol-5-carboxílico (600 mg, 2,94 mmol) en DCM se añadió HOAc (0,25 mL, 4,41 mmol) seguido de morfolina (0,31 mL, 3,53 mmol) y $NaHB(OAc)_3$ (809,6 mg, 3,62 mmol) a ta. La reacción se agitó a ta durante la noche, y se neutralizó con salmuera. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna dio éster metílico del ácido 3-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-5-carboxílico (800 mg, 95,7%).

A una suspensión de $LiAlH_4$ en THF se añadió una solución de éster metílico del ácido 3-(4-morfolinilmetil)-1H-

indazol-5-carboxílico (400 mg, 1,45 mmol) en THF a 0 °C. Tras 2-3 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se neutralizó con 50% de NaOH, y el sólido se filtró. El filtrado se concentró, el residuo se purificó por columna para obtener el correspondiente alcohol (100 mg). Este alcohol (100 mg) se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió PCC (100 mg) a ta. Al cabo de 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc, y el sólido se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna para dar 3-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-5-carboxaldehído (65 mg, 17% en dos etapas).

Preparación de síntesis 4

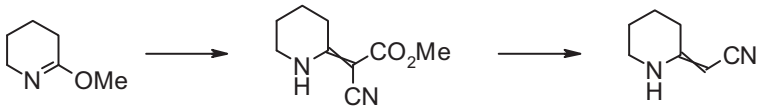


A una suspensión de NaH (60%, 2,44 g, 57,72 mmol) en 30 mL de THF a 0 °C se añadió éster 1,1-dimetiletílico del ácido cianoacético (8,12 g, 57,72 mmol) durante 15 min. Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante otros 30 min.

Se añadió carbonildiimidazol (8,69 g, 53,59 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-5-piridincarboxílico (7,5 g, 47,6 mmol) en 125 mL de THF, y la mezcla se agitó durante 45 min. Después de enfriar hasta -78 °C, la solución de nitrilo preparada con anterioridad se añadió a esta mezcla de reacción gota a gota durante 20 min, y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se di-

luyó con EtOAc, se neutralizó con $NaHSO_4$ 1 N, y se extrajo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener el producto crudo. Este producto crudo se redisolvió en ácido fórmico, se concentró y se purificó en columna para obtener 6-cloro-1'-oxo-3-piridinpropanonitrilo en forma de un sólido (8 g, 93%).

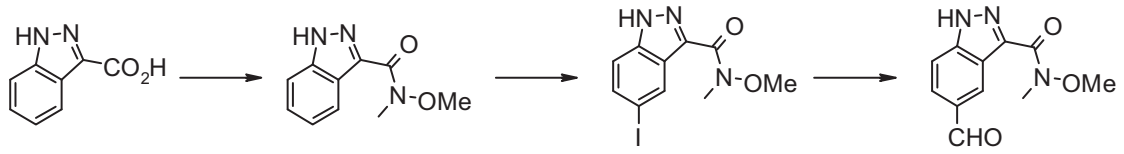
Preparación de síntesis 5



Una mezcla de 2,3,4,5-tetrahidro-6-metoxipiridina (1,1 g, 9,72 mmol) y éster metílico del ácido cianoacético (1 g, 10,1 mmol) en 40 mL de THF se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió, y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó en columna flash para obtener éster metílico del ácido ciano-2-piperidiniliden-etanoico (1,4 g, 80%).

Una suspensión de éster metílico del ácido ciano-2-piperidiniliden-etanoico (1,4 g, 7,76 mmol) en 25 mL de NaOH 1 M se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó hasta pH 5-6 por adición de HCl concentrado, luego se extrajo con 3X 50 mL de acetato. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó en columna flash para obtener 2-piperidiniliden-etanonitrilo (590 mg, 62%).

Preparación de síntesis 6



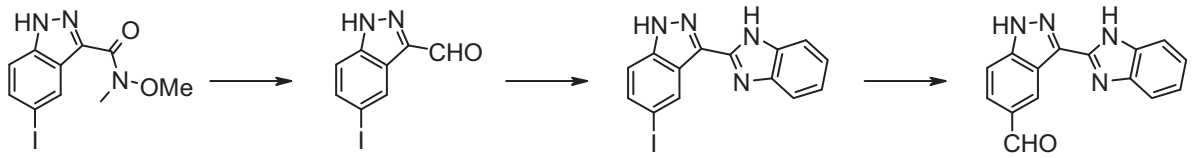
Se trató 3-carboxiindazol (10 g, 61,7 mmol) en DMF (100 mL) con carbonildiimidazol (11 g, 67,84 mmol) a ta con evolución de gas durante 15 min, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta ta, se añadió N,O-dimetilhidroxiamina-HCl (4,14 g, 67,8 mmol) y la mezcla se calentó hasta 65 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se neutralizó con agua, se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fase orgánica combinada se secó y se concentró para obtener N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (10,3 g, 81,4%).

A una solución de N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (12,4 g, 60,42 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se añadió bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (28,78 g, 66,74 mmol), seguido de la adición gota a gota de yodo (9,22 g, 36,33 mmol) en CH_2Cl_2 a ta. La reacción se agitó durante la noche, tras lo cual se añadieron 300 mL de $NaHSO_3$ saturado y un sólido comenzó a precipitar, que luego se filtró. El filtrado se concentró y se trituró con una pequeña cantidad de CH_2Cl_2. Los sólidos combinados se secaron para dar 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (14,4 g, 72%) en forma de un sólido amarillo.

Una mezcla de 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (5 g, 15,1 mmol), HCOONa (1,85 g, 30,2 mmol), y

$PdCl_2(PPh_3)_2$ (320 mg, 0,453 mmol) en DMF (20 mL) se colocó al vacío, y se cargó con CO. Este proceso se repitió tres veces, y la mezcla se mantuvo a 110 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 5-formil-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (550 mg, 15,6%) en forma de un sólido blanco.

Preparación de síntesis 7



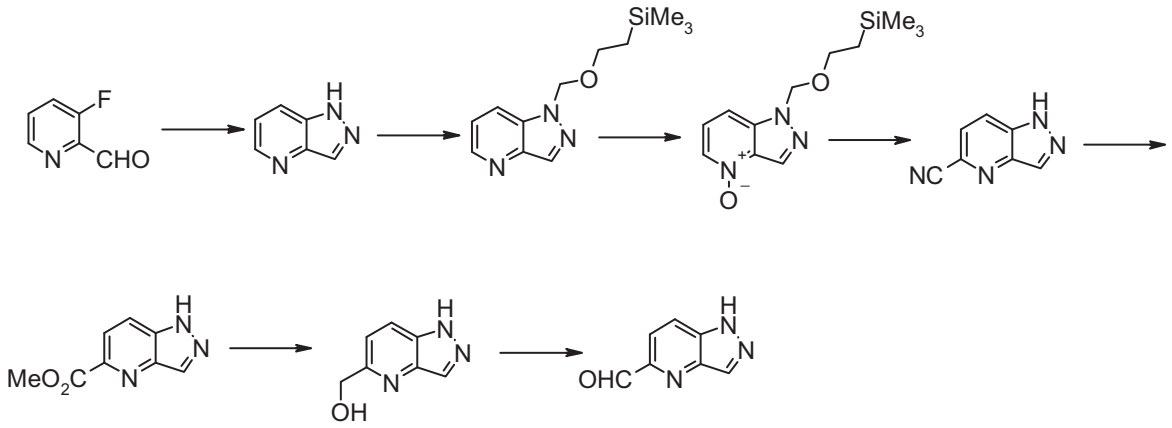
A una solución de 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (500 mg, 1,51 mmol), a partir de la preparación de síntesis 6 en THF (10 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (61 mg, 1,66 mmol). Al cabo de 30 min, la reacción se neutralizó por la adición lenta de EtOAc seguida de $NaHSO_4$ 0,4 N, y se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para dar 5-yodo-1H-indazol-3-carboxaldehído (240 mg, 58,2%).

A una solución de 5-yodo-1H-indazol-3-carboxaldehído (544 mg, 2 mmol) y 1,2-diaminobenceno (216 mg, 2 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron tamices moleculares 4A. La mezcla se

mantuvo a 60 °C durante 2 h, luego la mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche bajo una atmósfera de aire (balón de aire). La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para obtener 3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-yodo-1H-indazol (500 mg, 69%).

Se disolvió 3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-yodo-1H-indazol (500 mg, 1,39 mmol) en DMF (5 mL), luego se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (24 mg, 0,034 mmol) y formiato de sodio (142 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se puso al vacío y se recargó con CO tres veces, luego se calentó hasta 90 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para obtener 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-carboxaldehído (135 mg, 37%) en forma de un sólido amarillo.

Preparación de síntesis 8



Una mezcla de 3-fluoro-2-piridincarboxaldehído (4 g, 32

mmol) e hidrazina (20,5 g) se mantuvo a 115 °C durante 7 h, luego se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron. La concentración seguida de cromatografía flash dio 1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,3 g, 60,4%).

Se añadió KOtBu (2,38 g, 21,24 mmol) a una solución de 1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,3 g, 19,3 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C. Tras agitar a 0°C durante 1 h, se añadió cloruro de trimetilsililetoximetilo (3,54 g, 21,24 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 1 h con agitación, luego durante 1,5 h a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para obtener 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en (2,32 g, 48%) y el regioisómero.

A una solución de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,32 g, 9,3 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C se añadió mCPBA (1,77 g, 10,23 mmol). Después de 1 h, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ (sat.), y se secó. La concentración seguida de purificación con cromatografía flash dio 4-hidroxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-

b]piridinio (2,43 g, 98%) en forma de un sólido blanco.

A una solución de 4-hidroxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridinio (1,59 g, 6 mmol) en DCM (130 mL) se añadió TMSCN (1,13 mL, 9 mmol). Después de 5 min a ta, se añadió $(Me)_2N(C(O)Cl$ (0,83 mL, 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 días, tras lo cual se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, y se secó.

La concentración seguida de purificación a través de una columna dio 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carbonitrilo (1 g, 61%).

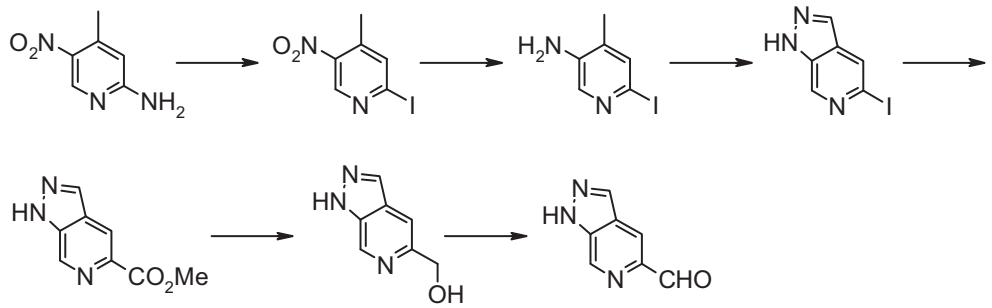
Una suspensión de 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carbonitrilo (1,89 g, 6,89 mmol) en MeOH (10 mL) y HCl (conc. 10 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Este producto crudo se secó al vacío durante la noche, y se redisolvió en MeOH. En esta solución, se burbujeó gas HCl, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar hasta ta, la mayor parte del solvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se trató con $NaHCO_3$ (sat.) hasta pH 10. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó. La concentración seguida de purificación con columna dio éster metílico del ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico (720 mg, 59%).

Se disolvió éster metílico del ácido 1H-pirazolo[4,3-

b]piridin-5-carboxílico (420 mg, 2,37 mmol) en THF (30 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó $LiAlH_4$ (360 mg, 9,48 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h, y se diluyó con éter. Se agregó 50% de NaOH (5 mL) para neutralizar la reacción, y el sólido se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash para obtener 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-metanol (270 mg, 76,4%).

Se disolvió 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-metanol (240 mg, 1,61 mmol) en DCM (24 mL) a ta, y se añadieron DMSO (5,71 mL, 80,45 mmol) y NEt_3 (1,12 mL, 8,05 mmol). Después de 10 min, se agregó SO_3-piridina, y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se neutralizó con solución sat. de NH_4Cl, se agitó durante 10 min, luego se extrajo con DCM, se lavó con agua y con salmuera, y se secó con Na_2SO_4. El producto crudo (aceite anaranjado) se purificó en una columna flash manual corta (hex/EtOAc 1:1) para obtener 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxaldehído (62 mg, 26,2%) en forma de un sólido blanco.

Preparación de síntesis 9



A una solución de 4-metil-5-nitro-2-piridinamina (12 g, 78,35 mmol) en diyodometano (100 mL) se añadió nitrito de isoamilo (22 mL, 160,4 mmol) a ta. Tras agitar durante 30 min, la reacción se mantuvo a 80°C durante 2 h. La reacción se enfrió y se concentró; pero quedó la mayoría del diyodometano. La mezcla cruda se cargó en una columna directamente y se eluyó con 10% de EtOAc en hexano, y se obtuvo 2-yodo-4-metil-5-nitropiridina (5,7 g, 28%) en forma de un sólido amarillo después de la eliminación de solventes a presión reducida.

A una solución de $SnCl_2 \cdot H_2O$ (20,5 g, 108 mmol) en EtOAc (200 mL) se añadió 2-yodo-4-metil-5-nitropiridina (5,7 g, 21,6 mmol) en EtOAc (20 mL). Se liberó calor, y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se trató con 50% de NaOH (50 mL). El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para obtener 2-yodo-4-metil-5-piridinamina (5 g, 99%) en forma de un sólido amarillo.

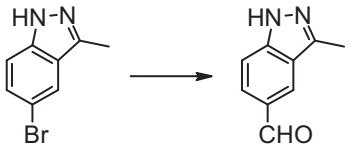
A una suspensión de 2-yodo-4-metil-5-piridinamina (5 g, 21,4 mmol) en tolueno (340 mL) se añadió HOAc (19 mL), y la mezcla se agitó vigorosamente hasta volverse clara. Luego se añadió KOAc (15,78 g, 160,23 mmol). A esta suspensión blanca, se añadió nitrito de isoamilo (3,16 mL, 23,5 mmol) gota a gota a ta, y la mezcla resultante se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con $NaHCO_3$ (sat.) hasta pH 10. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. La purificación por cromatografía flash dio 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (4,37 g, 83,5%).

5-Yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (2,1 g, 8,57 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (600 mg, 0,86 mmol), DMSO (1,92 mL, 27 mmol), y NEt_3 (2,68 mL, 19,4 mmol) se mezclaron en MeOH (210 mL) en un tubo de presión (recipiente de hidrogenación de 1 L) y se cerró con un septo. La mezcla se desgasificó a presión reducida y se recargó con monóxido de carbono tres veces, luego se selló. La mezcla de reacción se mantuvo a 105 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y la mayoría del MeOH se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó. La concentración seguida de purificación por cromatografía flash dio éster metílico del ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico (1,5 g, 99%).

A una solución de éster metílico del ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico (1,5 g, 8,5 mmol) en THF (350 mL) a 0°C se añadió LAH (958 mg) en dos porciones. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h, y a ta durnate 1 h. La reacción se neutralizó con NaOH concentrado a 0 °C, y el sólido se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró. La purificación por columna dio 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-metanol (1,23 g, 96%).

1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-metanol (1,08 g, 7,27 mmol) se disolvió en DCM (120 mL) a ta, y se añadieron DMSO (30 mL) y NEt_3 (3,01 mL, 21,7 mmol). Tras agitar durante 10 min, se agregó SO_3-piridina (3,45 g, 13,45 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, y se neutralizó con solución sat. de NH_4Cl. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, se lavó con agua y con salmuera, y se secó con Na_2SO_4. El producto crudo se purificó por a flash columna para obtener 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxaldehído (220 mg, 21%).

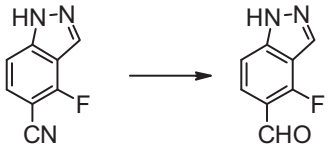
Preparación de síntesis 10



A tetrahidrofurano enfriado rápidamente (600 mL) a -78 °C, bajo argón, se añadieron 200 mL de una solución 1,7 M de *ter*-butil-litio en n-pentano. Después de 15 minutos a -78 °C, se añadió una solución de 22,4 g (106,13 mmol) de 5-

bromo-3-metil-1H-indazol (disponible en comercios o ver el documento WO 2006/081230, 68-69) en 300 mL de tetrahidrofurano gota a gota a tal velocidad que la temperatura de la solución no excediera -70 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de añadir 24,5 mL de N,N-dimetilformamida gota a gota. Después de 20 minutos, el baño de enfriamiento se eliminó y se continuó agitando durante 1 hora antes de agregar cuidadosamente 41 mL de agua. Se agregaron otros 201 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se destilaron para dar 18,5 g de 3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído crudo, que se usó sin purificación. 1H-RMN (DMSO-d6): δ = 13,13 (br s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,56 (s, 3H) ppm. MS (ES+): 161,34 (M^++1, 100%).

Preparación de síntesis 11



Se suspendieron 805 mg (5 mmol) de 4-fluoro-1H-indazol-5-carbonitrilo (ver el documento EP 1510516, Ejemplo 85) en 25 mL de tolueno y se enfriaron hasta -40 °C. Durante 15 minutos, se añadieron 8 mL de una solución 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (12 mmol) gota a gota. La mez-

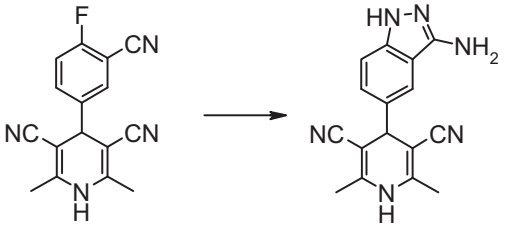
cla se agitó durante 2 horas a -40 °C. A esta temperatura, se agregaron 5 mL de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 5 mL de una solución acuosa 1 M de ácido tartárico y la mezcla se agitó durante 30 minutos de -20 a 0 °C. Los insolubles se eliminaron por filtración. Una pequeña cantidad de ácido cítrico acuoso diluido se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con soluciones de cloruro de sodio saturado e hidrógeno-carbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purificó con cromatografía en columna para obtener 4-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído 762 mg (92,9 %). 1H-RMN (DMSO-d6): 13,82 (br s, 1H); 10,32 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H) ppm.

Ejemplo de síntesis 1

2-Fluoro-5-formilbenzonitrilo (30 g, 201,17 mmol) y 3-aminocrotononitrilo (35,01 g, 431,63 mmol) se disolvieron en ácido acético y se calentaron hasta 90 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El sólido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió hexano. El sólido se precipitó, y se filtró para obtener 4-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-

3,5-piridindicarbonitrilo (44,9 g, 80,2%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. 1H-RMN (400 MHZ, DMSO-D6): δ = 9,61 (br. s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,64 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm.

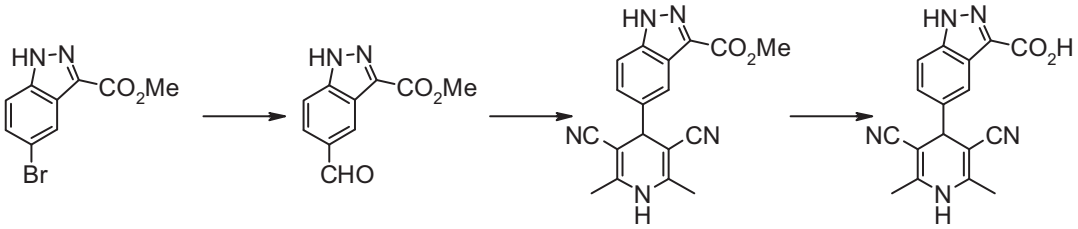
Ejemplo de síntesis 2



Una mezcla de 4-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (9,5 g, 34,14 mmol), del Ejemplo de síntesis 1, e hidrato de hidrazina (10 g, 312 mmol) en alcohol n-butílico (75 mL) se mantuvo a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se concentró. Se añadió solución de bicarbonato de sodio (sat.) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, y se concentraron para obtener 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piri-dindicarbonitrilo (5,6 g, 57,01%) en forma de un sólido de color amarillo pálido (compuesto N.° 82, Tabla 2).

1H-RMN (300 MHZ, DMSO-D6): δ = 11,39 (br. s, 1H), 9,47 (br. s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,34 (br. s, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm.

Ejemplo de síntesis 3



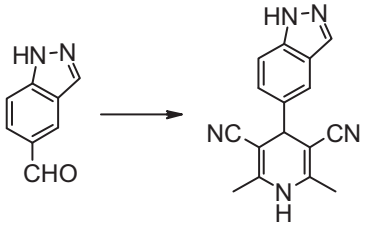
A: Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (1 g, 3,92 mmol), HCOONa (400 mg, 5,88 mmol), y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (138 mg, 0,2 mmol) en DMF (10 mL) se colocó al vacío, y se cargó con CO. Este proceso se repitió tres veces, y la mezcla se mantuvo a 110 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo. La fase orgánica se secó y se concentró. La purificación por cromatografía flash dio éster metílico del ácido 5-formil-1H-indazol-3-carboxílico (430 mg, 54%).

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-formil-1H-indazol-3-carboxílico (92 mg, 0,45 mmol) y aminocrotononitrilo (74 mg, 0,9 mmol) en HOAc (1 mL) se mantuvo a 110 °C durante 15 min. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El producto crudo se purificó por TLC para obtener éster metílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico (133 mg, 89%) (compuesto N.° 85, Tabla 2). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,0 (s, 6H) ppm.

B: A éster metílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico (110 mg, 0,33 mmol) en MeOH-H_2O (1:1, 8 mL) se añadió LiOH (1,08 g, 26,4 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó hasta 70

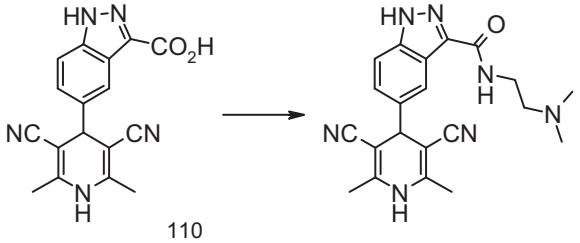
°C durante 2 días. Después de enfriar hasta ta, la solución se acidificó hasta pH 7 con 1 N HCl. Después de eliminar el MeOH, el residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico (98 mg, 93%) (compuesto N.° 86, Tabla 2). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 8,04 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,1 (s, 6H) ppm.

Ejemplo de síntesis 4



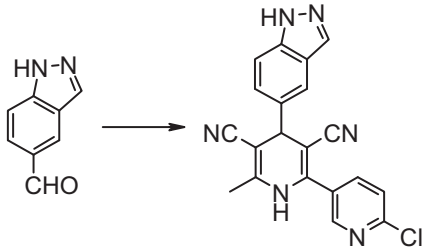
Una mezcla de 1H-indazol-5-carboxaldehído de la preparación de síntesis 1 (447 mg, 3,1 mmol) y 3-aminocrotononitrilo (526,4 mg, 6,41 mmol) en HOAc (10 mL) se mantuvo a 110°C durante 1,5 h, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se trató con $NaHCO_3$ (sat.) hasta pH 10, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron. La concentración seguida de purificación con cromatografía flash dio 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (370 mg, 44%) (compuesto N.° 80, Tabla 2). 1H-RMN (400 MHz, CDCl3): δ = 8,07 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm.

Ejemplo de síntesis 5



A una solución de ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico (300 mg, 0,94 mmol), del Ejemplo de síntesis 3, en DMF (5 mL) se añadió Et_3N (476 mg, 4,7 mmol) y HATU (430 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, luego se añadió N,N-dimetiletilendiamina (167,2 mg, 1,9 mmol). La mezcla se mantuvo a ta durante la noche, y luego se neutralizó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2, se secó, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash seguido de HPLC para obtener 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indazol-3-carboxamida (121 mg, 33,7%) (compuesto N.° 103,2, Tabla 2). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,14 (s, 6H) ppm.

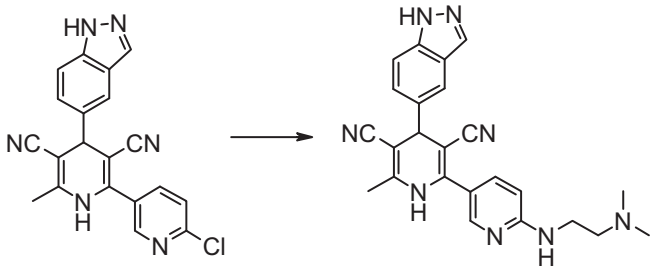
Ejemplo de síntesis 6



Una mezcla de 6-cloro-2'-oxo-3-piridinpropanonitrilo (1,2 g, 6,64 mmol), de la preparación de síntesis 4, y 1H-indazol-5-carboxaldehído (0,81 g, 5,54 mmol) se mantuvo a reflujo en EtOH (50 mL) durante 15 min, y se añadió 3-aminocrotononitrilo (475 mg, 5,79 mmol). La mezcla de reac-

ción se mantuvo a reflujo durante 2 h, luego se agregó HOAc. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h, y se enfrió hasta ta. Todos los solventes se eliminaron al vacío, y el producto crudo se purificó por columna para obtener 1,4-dihidro-2-(4-cloropirid-3-il)-6-metil-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo (974 mg, 39,3%) (compuesto N.° 270, Tabla 5). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 13,10 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (m ,1H), 6,95 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,13 (s, 3H) ppm.

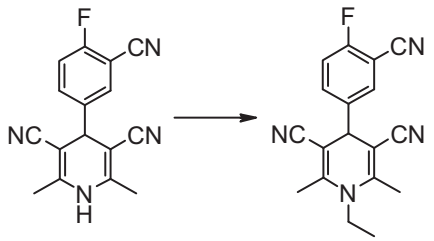
Ejemplo de síntesis 7



Una mezcla de 1,4-dihidro-2-(4-cloropirid-3-il)-6-metil-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo del Ejemplo de síntesis 6 (160 mg, 0,43 mmol) y 2-N,N-dimetiletilendiamina (5 mL, 45,55 mmol) se calentó a reflujo durante 5 h, y se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHSO_4$ 1 N y salmuera, y se secó. La concentración seguida de purificación a través de la columna dio el producto 1,4-dihidro-2-[4-(2-dimetilamino)etilamino-pirid-3-il)-6-metil-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo

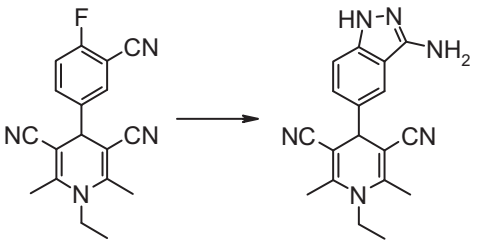
(29,1 mg, 16%) (compuesto N.° 275, Tabla 5). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 13,10 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m ,1H), 7,00 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H) ppm.

Ejemplo de síntesis 8



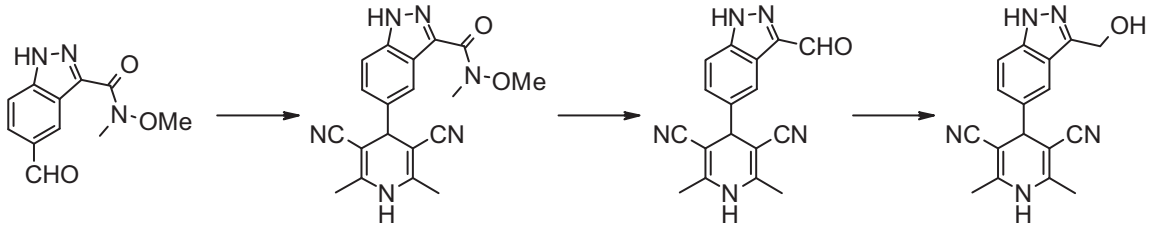
A una solución de 4-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (1 eq), del Ejemplo de síntesis 1, en DMF se añadió ya sea NaH o Cs_2CO_3 (1,2 eq) a 0 °C. Después de 30 min, se introdujo cloruro de etilo. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, y se neutralizó con salmuera. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó. La concentración seguida de cromatografía flash dio 1-etil-4-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo.1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 7,86 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,12 (q, 2H), 2,1 (s, 6H), 1,4 (t, 3H) ppm.

Ejemplo de síntesis 9



Una mezcla de 1-etil-4-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo(1 eq), del Ejemplo de síntesis 8, e hidrato de hidrazina (110 eq) en alcohol n-butílico (75 mL) se mantuvo a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió solución de bicarbonato de sodio (sat.) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, y se concentraron para obtener 1-etil-4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (compuesto N.° 294, Tabla 7). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 11,43 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,67 (q, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,18 (t, 3H) ppm.

Ejemplo de síntesis 10



A: Una mezcla de 5-formil-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (400 mg, 1,72 mmol) de la preparación de síntesis 6, y 3-aminocrotononitrilo (299 mg, 2,12 mmol) en HOAc (5 mL) se mantuvo a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para obtener 5-(3,5-

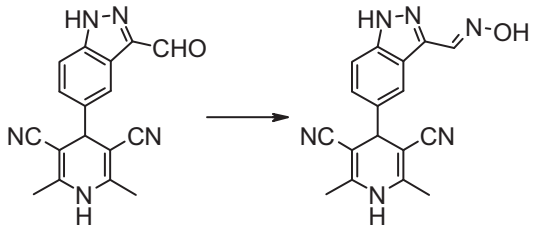
diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (500 mg, 80,5%) (compuesto N.° 143, Tabla 2). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 9,65 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm.

B: Se añadió hidruro de litio y aluminio (45 mg, 1,2 mmol) en porciones a una solución enfriada de 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (340 mg, 0,94 mmol) en THF (20 mL). Después de 30 min, la mezcla se calentó hasta 60°C. Después de 2 h, la reacción se neutralizó por la adición lenta de acetato de etilo a 5°C y $NaHSO_4$ 0,4 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, y se concentró. El producto crudo se purificó por columna para dar 4-(3-formil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (200 mg, 70%) (compuesto N° 145, Tabla 21H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 10,18 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm.

C: A una suspensión de 4-(3-formil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (200 mg, 0,66 mmol) en MeOH se añadió $NaBH_4$ (50 mg) a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, y se secó. La concentración seguida de purificación a través de cromatografía flash dio 1,4-dihidro-4-[3-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridin-

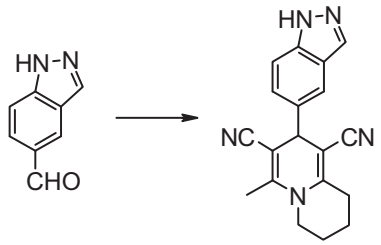
dicarbonitrilo (100 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo (compuesto N.° 144, Tabla 2). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 9,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,55 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm.

Ejemplo de síntesis 11



Una mezcla de $NH_2OH.HCl$ (229 mg, 3,3 mmol) y 4-(3-formil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (200 mg, 0,66 mmol), del Ejemplo de síntesis 10B, en piridina (5 mL) se agitó a ta durante la noche. Después de eliminar piridina al vacío, el residuo se trató con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron. El residuo se purificó por columna para dar 1,4-dihidro-4-[3-[(E)-(hidroxiimino)metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (143 mg, 68%) en forma de un polvo (compuesto N.° 149, Tabla 2). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 11,42 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm.

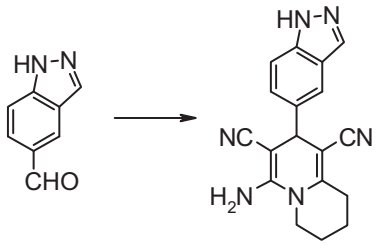
Ejemplo de síntesis 12



1H-indazol-5-carboxaldehído (146 mg, 1 mmol), de la preparación de síntesis 1, y 2-piperidiniliden-etanonitrilo (122 mg, 1 mmol), de la preparación de síntesis 5, se mezclaron en 5 mL de EtOH. La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. Después de eliminar solvente al vacío, el residuo se disolvió en 5 mL de ácido acético, y se añadió 3-aminocrotononitrilo (82 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a 115 °C durante 10 min. Después de enfriar, el ácido acético se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en 20 mL de acetato, se lavó con 10 mL de K_2CO_3 1 M, se secó, y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó en columna flash (gel de sílice) para obtener una mezcla (52 mg), que luego se purificó por HPLC. Las fracciones se recogieron y se neutralizaron con Na_2CO_3 2 N a pH 11.

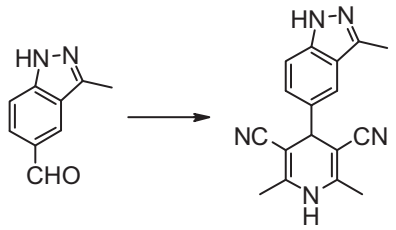
Esta mezcla se extrajo con 40 mL de acetato de etilo, se secó, y se concentró. El producto se redisolvió en 2 mL de CH_3CN y 2 mL de agua, y se secó al vacío para obtener 6,7,8,9-tetrahidro-2-(1H-indazol-5-il)-4-metil-2H-quinolizin-1,3-dicarbonitrilo (40 mg, 13%) (compuesto N.° 304). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ = 8,08 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,60 (d, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H) ppm.

Ejemplo de síntesis 13



A una mezcla de 1H-indazol-5-carboxaldehído (200 mg, 1,37 mmol), de la preparación de síntesis 1, y malononitrilo (100 mg, 1,51 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió piperidina (0,2 mL). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, tras lo cual el sólido (140 mg) se recogió por filtración. Este sólido y 2-piperidiniliden-etanonitrilo (100 mg, 0,82 mmol; por preparación de síntesis 5) se combinaron en EtOH (5 mL). La mezcla resultante se mantuvo a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta ta, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en columna flash (gel de sílice) y se cristalizó luego en acetato para obtener 4-amino-6,7,8,9-tetrahidro-2-(1H-indazol-5-il)-2H-quinolizin-1,3-dicarbonitrilo (110 mg, 25,4%) (compuesto N.° 305). 1H-RMN (400 MHz, CD3OD): δ = 8,02 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,63 (d, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,73-1,88 (m, 3H) ppm.

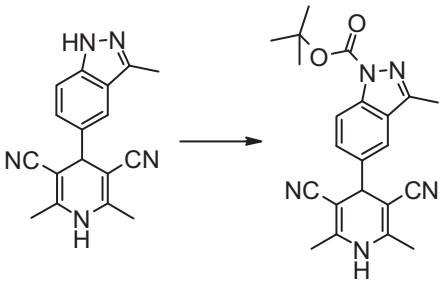
Ejemplo de síntesis 14



Una mezcla de 17,0 g (106,13 mmol) de 3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído, de la preparación de síntesis 10, y 17,86 g (217,57 mmol) de 3-aminocrotononitrilo se disolvieron en 340 mL de ácido acético y se calentó a reflujo duran-

te 3 horas. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió con un baño de hielo, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de ácido acético. El producto se secó al vacío a 60 °C para obtener 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo (17,7 g, 57,6 %) (compuesto N.° 81, Tabla 2). 1H-RMN (DMSO-D6): δ = 12,68 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm. MS (ES+): 290,42 (M^++1, 100 %).

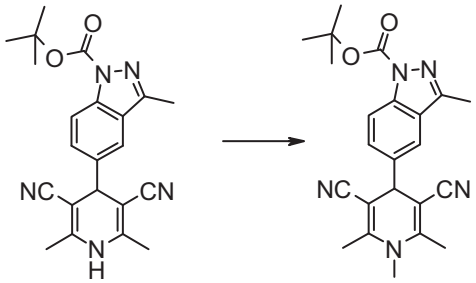
Ejemplo de síntesis 15



Se suspendieron 9,18 g (31,73 mmol) de 2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo, del Ejemplo de síntesis 14, en 289 mL de tetrahidrofurano y se añadieron 9,34 mL (67,4 mmol) de trietilamina, 775,22 mg (6,35 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 7,62 g (34,9 mmol) de dicarbonato de di-ter-butilo. La mezcla se agitó durante 3 horas, se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener éster ter-butílico del ácido 5-

(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-metil-indazol-1-carboxílico (15,39 g). 1H-RMN (DMSO-D6): δ = 9,57 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,64 (s, 9H) ppm.

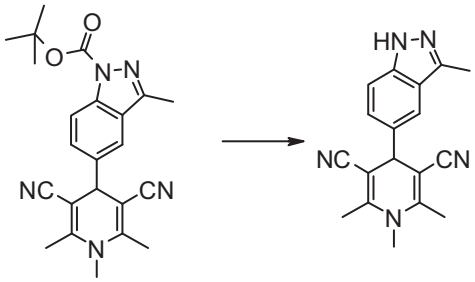
Ejemplo de síntesis 16



12,36 g (3173 mmol) éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-metil-indazol-1-carboxílico, del Ejemplo de síntesis 15, se disolvieron en 158 mL de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 1,62 g (40,61 mmol) de hidruro de sodio (como una dispersión en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se agregaron 2,37 mL (38,08 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. El solvente se destiló al vacío y el residuo se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación con cromatografía en columna dio éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,2,6-trimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-metil-indazol-1-carboxílico (10,56 g, 82,5 %). 1H-RMN (DMSO-D6): δ = 8,06 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,22 (s,

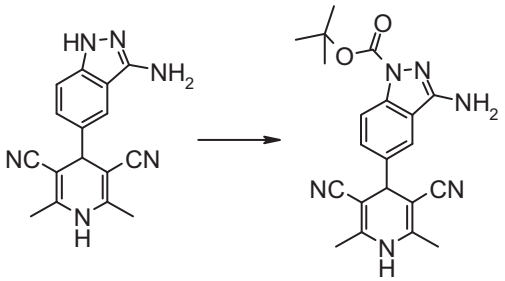
3H), 2,54 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,64 (s, 9H) ppm. MS (ES+): 404,45 (M^++1, 75%).

Ejemplo de síntesis 17



10,56 g (26,17 mmol) éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,2,6-trimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-metil-indazol-1-carboxílico, del Ejemplo de síntesis 16, se disolvieron en 70 mL de dioxano. Se añadieron 350 mL de una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano. La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación con cromatografía en columna dio 1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo (5,46 g, 68,8 %). (compuesto N.° 306, Tabla 7). 1H-RMN (DMSO-D6): δ = 12,67 (br s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,24 (s, 6H) ppm. MS (ES+): 304,45 (M^++1, 100 %).

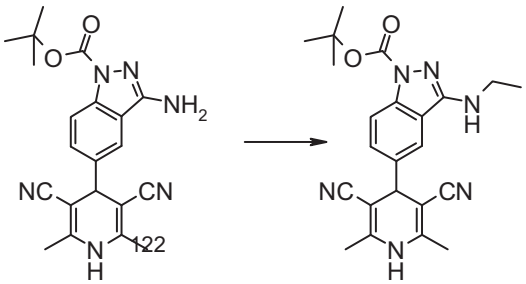
Ejemplo de síntesis 18



Una mezcla de 15,00 g (51,67 mmol) de 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicar-bonitrilo, del Ejemplo de síntesis 2, 11,24 mL de trietilamina (81,11 mmol), 1,51 g de 4-dimetilaminopiridina (12,4 mmol) y 16,91 g de di-*ter*-butildicarbonato (77,5 mmol) en 756 mL de tetrahidrofurano seco se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua y la fase orgánica extraída se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se concentró hasta 100 mL del volumen residual y se enfrió con agitación en un baño de hielo. La suspensión resultante se filtró y el producto crudo se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc frío. El producto se secó al vacío para obtener éster ter-butílico del ácido 3-amino-5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-1-carboxílico (13,26 g, 65,7 %) (compuesto N.° 92, Tabla 2). 1H-RMN (DMSO-D6, 300 MHz): δ = 9,53 (br s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,34 (br s, 2H), 4,47 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,55 (s, 9H) ppm.

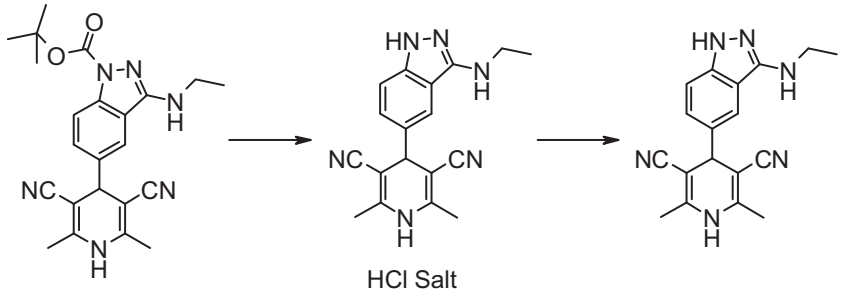
Ejemplo de síntesis 19

A una mezcla agitada de 13,40 g (25,74 mmol) de éster



ter-butílico del ácido 3-amino-5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-1-carboxílico, del Ejemplo de síntesis 18, en 335 mL de metanol seco, se añadió 2,19 mL de acetaldehído y 2,06 mL de glacial ácido acético y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió (baño de hielo) antes de agregar 3,24 g de cianoborhidruro de sodio en tres porciones. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrar la reacción hasta caso la mitad del volumen al vacío. El residuo se dividió en EtOAc y solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y el extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró al vacío. El residuo se extrajo en EtOAc caliente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de ser triturado con éter diisopropílico. La suspensión agitada se enfrió (baño de hielo), se filtró y el producto crudo se lavó con éter diisopropílico. El producto se secó al vacío para obtener éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-(etilamino)-1H-indazol-1-carboxílico (8,25 g, 76,6 %) (compuesto N.° 117, Tabla 2). 1H-RMN (DMSO-D6, 300 MHz): δ = 9,54 (br s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,26 - 3,34 (parcialmente oscurecido por el solvente, m, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,57 (s, 9H), 1,21 (t, 3H) ppm.

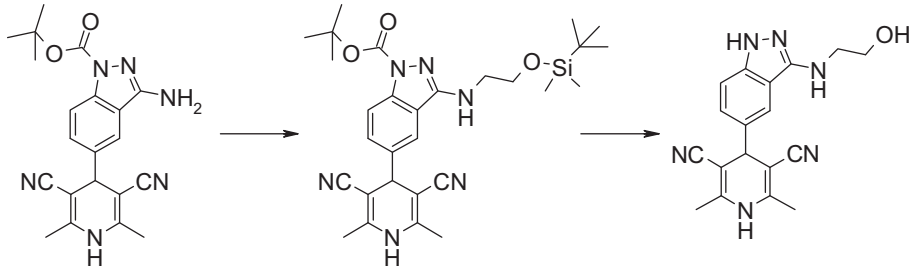
Ejemplo de síntesis 20



Se agitaron 8,2 g (19,59 mmol) de éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-(etilamino)-1H-indazol-1-carboxílico, del Ejemplo de síntesis 19, en 147 mL de una solución 4 M de HCl en dioxano, a 55°C (temperatura del baño) durante 2 horas. Al enfriar, las sustancias volátiles se eliminaron al vacío para obtener 4-[3-(etilamino)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo, sal clorhidrato (compuesto N.° 161, Tabla 2). La sal clorhidrato se convirtió en la base libre de la siguiente manera: la sal clorhidrato se suspendió en una mezcla de EtOAc y hidróxido de sodio acuoso 2 M y se calentó en un baño de vapor hasta que el sólido se disolviera por completo. Al enfriar, la mezcla se extrajo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó por doble extracción con EtOAc caliente (cada vez agitando en EtOAc caliente, se dejó enfriar y se fil-

tró). El producto se secó al vacío para obtener 4-[3-(etilamino)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (4,6 g, 73,7 %) (compuesto N.° 121, Tabla 2). 1H-RMN (DMSO-D6, 400 MHz): δ = 11,38 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,91 (t, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,21 - 3,27 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,19 (t, 3H) ppm. P. f. = 247,6 °C.

Ejemplo de síntesis 21

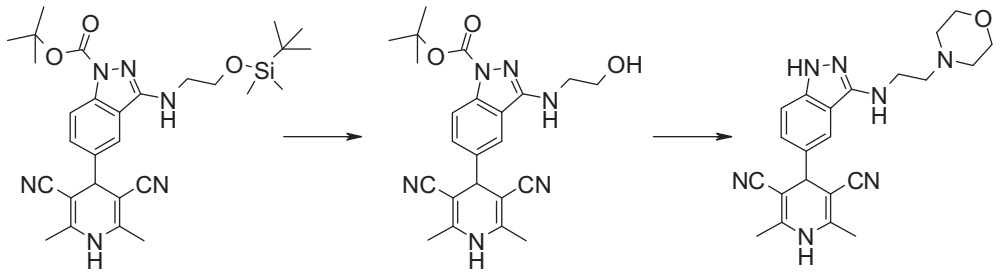


A: Éster ter-butílico del ácido 3-amino-5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-1-carboxílico (16,1 g, 41,23 mmol), del Ejemplo de síntesis 18, se hizo reaccionar con (ter-butil-dimetil-silaniloxi)-acetaldehído (CAS 102191-92-4, obtenido de Aldrich, 10,06 g, 58 mmol), de acuerdo con el procedimiento detallado en el Ejemplo de síntesis 19. El éster ter-butílico del ácido 3-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-indazol-1-carboxílico crudo así obtenido se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

B: Una mezcla de éster ter-butílico de ácido 3-[2-

(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-indazol-1-carboxílico crudo (165 mg) y HCl (solución 4 M en THF, 2 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en solución acuosa diluida de hidrógeno-carbonato de sodio (0,5%, 40 mL) y EtOAc (40 mL). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 1,4-dihidro-4-[3-[(2-hidroxietil)amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (66 mg) (compuesto N.° 118, Tabla 2).

Ejemplo de síntesis 22



A: Éster ter-butílico del ácido 3-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-indazol-1-carboxílico crudo (6,58 g), del Ejemplo de síntesis 21, se disolvió en THF (350 mL), bajo argón, y se añadió una solución de TBAF en THF (1 M, 28,5 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

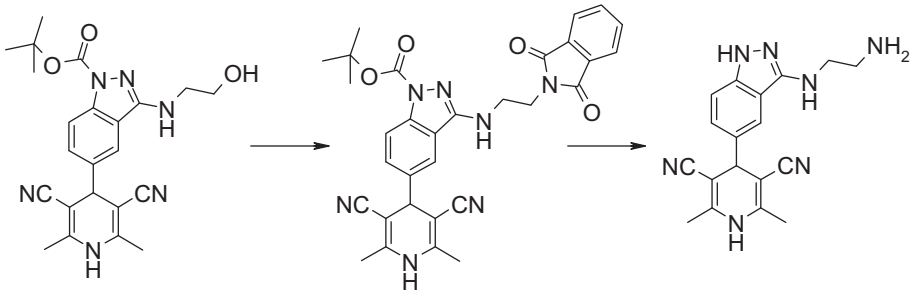
salmuera, se secaron y se concentraron para dar éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-(2-hidroxi-etilamino)-indazol-1-carboxílico crudo que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

B: A una solución agitada y enfriada rápidamente (baño de hielo/agua) de éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-(2-hidroxi-etilamino)-indazol-1-carboxílico crudo (1 g) en THF (157 mL), bajo argón, se añadió secuencialmente 4-metil-morfolina (5,2 mL) y cloruro de mesilo (MsCl, CH_3SO_2Cl, 0,89 mL) gota a gota. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche antes de añadir morfolina (41 mL). Se continuó agitando durante la noche antes de calentar hasta 35 °C. Al enfriar, se añadió trietilamina, la mezcla se concentró hasta un tercio de su volumen y el residuo se enfrió (baño de hielo/agua). La mezcla se neutralizó con hielo y solución acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se extrajo en THF (15 mL), se añadió HCl (15 mL) y la mezcla se calentó durante 1,5 h a 60 °C (temperatura del baño). Al enfriar, la mezcla se vertió cuidadosamente en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por

HPLC preparativa en fase inversa para dar 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo (60 mg) (compuesto N.° 307, Tabla 8). 1H-RMN (DMSO-D6, 300 MHz): δ = 11,46 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,93 (t, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,40 (parcialmente oscurecido por el solvente, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,05 (s, 6H) ppm.

Ejemplo de síntesis 23

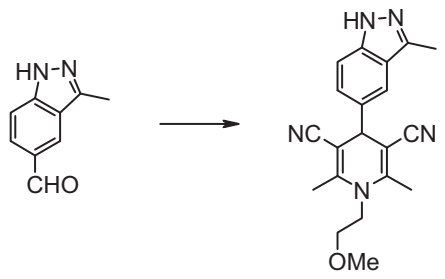
A: A una solución agitada de éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-(2-hidroxi-etilamino)-indazol-1-carboxílico crudo (0,6 g), del Ejemplo de síntesis 22, en THF (14,3 mL), bajo argón, se añadió secuencialmente trifenilfosfina (1,08 g, 4,13 mmol), ftalamida (0,21 g, 1,45 mmol), seguido de azadicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,31 g, 1,52 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,



se secaron y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en gel de sílice, seguido de HPLC preparativa en fase inversa para dar éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etilamino]-indazol-1-carboxílico (131 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa.

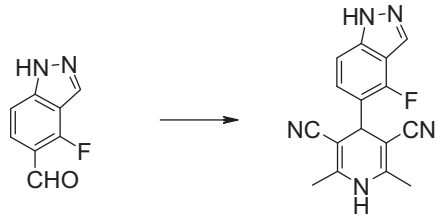
B: Una mezcla de éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etilamino]-indazol-1-carboxílico crudo (110 mg), hidrato de hidrazina (80%, 0,039 mL, 0,62 mmol) y etanol (1 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. Al enfriar la mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo en THF y HCl acuoso (4 M) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Al enfriar la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-[3-[(2-aminoetil)amino]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo (38 mg) (compuesto N.° 308, Tabla 8). 1H-RMN (DMSO-D6, 300 MHz): δ = 11,38 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,93 (t, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,01 (s, 6H) ppm.

Ejemplo de síntesis 24



164,2 mg (2 mmol) de 3-aminocrotononitrilo y 150,2 mg (2 mmol) 2-de metoxietilamina se disolvieron en 8 mL de etanol y se calentaron a reflujo bajo argón durante 3 horas. El solvente se destiló al vacío y el residuo se dislvió en 10 mL de ácido acético. Se añadieron 160,2 mg (1 mmol) de 3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (de la preparación de síntesis 10). La mezcla se agitó durante 3 horas a 100 °C y luego se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna dio 1-(2-metoxi-etil)-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo (22 mg) (compuesto N.° 310). 1H-RMN (DMSO-d6): δ = 12,68 (br s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), ~2,50 (s, 3H; cubierto por DMSO), 2,25 (s, 6H) ppm.

Ejemplo de síntesis 25



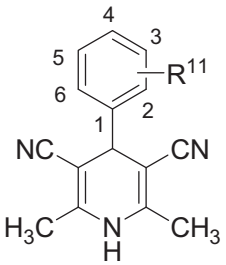
250 mg (1,52 mmol) de 4-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído (preparación de síntesis 11) y 250,1 mg (3,05 mmol) 3-aminocrotononitrilo se disolvieron en 1,74 mL de ácido acético y se calentaron a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de ácido acético. El producto se secó al vacío a 40°C para obtener un primer lote. Los licores madre se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con agua y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio para obtener un segundo lote. Se obtuvieron juntos 232 mg (51,9 %) de 4-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo (compuesto N.° 311). 1H-RMN (DMSO-d6): δ = 13,42 (br s, 1 H), 9,58 (br s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 2,04 (s, 6 H) ppm.

Ejemplo de síntesis 26

Otros compuestos de la fórmula **I**

De acuerdo con los procedimientos generales descritos en la presente y ejemplificados en los ejemplos de síntesis 1-25, se pueden sintetizar los compuestos de la fórmula **I** en las Tablas 1-8, así como otros compuestos comprendidos dentro de la fórmula **I** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla 1



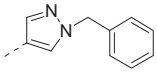
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
4	4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,4 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 4,2 (s, 1H), 3,98 (q, 2H), 2,0 (s, 6H), 1,3 (t, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
5	4, -OH y 3, -Br	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,33 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	4-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
6	4, -OH y 3, -CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,40 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
7	4, -OH y 3, -F	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,89 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,00 (s, 6H) ppm	4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
8	4, -OH y 3, -CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,64 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	éster metílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-2-hidroxi-benzoico

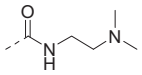
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
9	4, -OH y 3, -I	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,39 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-(4-hidroxi-3-yodofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
10	3, $-CO_2CH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,10 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 9,60 (s 1H) ppm	éster metílico del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzoico
11	3, -Br	δ = 2,06 (s, 6H), 4,44 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,19 - 7,32 (dt, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,66 - 7,69 (dt, 1H), 9,55 (s, 1H) ppm	4-(3-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

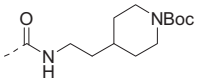
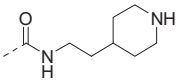
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
12	3, $-C(O)NHCH_3$ sal TFA	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,00 (s,6H), 2,78 (d,3H), 4,47 (s,1H), 7,42 (d, 1H), 7,48(dd,1H), 7,72 (s,1H), 7,77 (d,1H),8,52 q,1H), 9,60(s,1H) ppm	(nombre AutoNom 2000) 3-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-N-metil-benzamida, sal TFA
13	3,	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,2 (s, 6H), 4,45 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 9,60 (s 1H) ppm.	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(2-tienil)fenil]-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
14	3,	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 4,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 9,10 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(5-pirimidinil)fenil]-3,5-piridindicarboni-trilo
16	3, -I	δ = 2,03 (s, 6H), 4,44 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,19 - 7,32 (dt, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,66 - 7,69 (dt, 1H), 9,55 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-4-(3-yodofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
17	3, $-C(O)NH_2$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,2 (s, 6H), 4,40 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 9,55 (s 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzamida

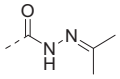
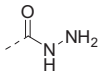
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
18	3,	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,58 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm	4-(3-acetilfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
19	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,04 (s, 6H), 4,40 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,08 - 7,11 (d, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 3H), 7,32 - 7,35 (m, 2H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 7,50 - 7,53 (dt, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,50 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[1-(fenilmetil)-1H-pirazol-4-il]fenil]-3,5-piridindicarboni-trilo

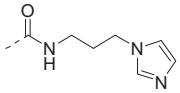
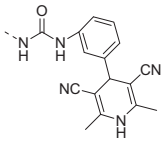
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
20	3, -C(O)NHOH	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 11,27 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,47 (s, 1H), 2,02 (s, 6H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-hidroxi-benzamida
21	3, -C(O)NHPi	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,10 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 9,60 (s 1H) ppm.	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-3-piridinil-benzamida
22	3, $-C(O)NHCH_3$	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 2,78 (d, 3H), 4,47 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,52 (q, 1H), 9,60 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metil-benzamida

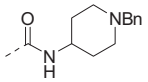
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
23	3, -C(O)NH$(CH_2)_2$Pi	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 1,00 (m, 2H), 1,40 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,88 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,45 (t, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(4-piridinil)etil]-benzamida
24	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 2,18 (s, 6H), 2,40 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,43 (t, 1H), 9,54 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-benzamida

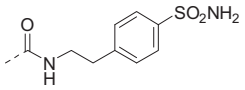
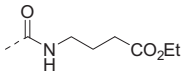
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
25	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 0,98 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,44 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 2,64 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,43 (t, 1H), 9,54 (s, 1H) ppm	1,1-éster dimetile-tílico del ácido 4-[2-[[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridi-nil)benzoil]amino]etil]-1-piperidincarboxíli-co
26	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,00 (m, 2H), 1,40 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,88 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,45 (t, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(4-piperidinil)etil]-benzamida

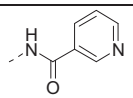
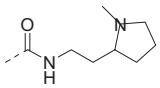
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
27	3, $-NH(CO)CH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 9H), 4,31 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,95 (s, 1H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-acetamida
28	3, $-NH(CO)NHCH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 2,60 (d, 3), 4,27 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,25 (s, 1H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-N'-metil-urea

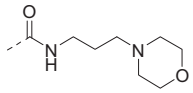
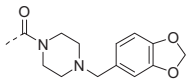
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
29	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,49 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,00 (m, 6H) ppm	2-(1-metiletili-den)hidrazida del ácido 3-(3,5-di-ciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzoico,
30	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,85 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,49 (m, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm	hidrazida del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzoico
31	3, $NHSO_2CH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 2,89 (s, 3), 4,35 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,80 (s, 1H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-metansulfonamida

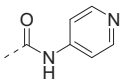
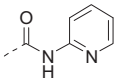
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
32	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,55 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,94 (t, 2H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-benzamida
33	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 4,30 (s, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,50 (s, 2H) ppm	N,N'-bis[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-urea

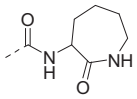
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
34	3, –NH(CO)OCH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 9,50 (s, 1H), 9,68 (s, 1H) ppm	éster metílico del ácido [3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-carbámico
35	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,55 (q, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,02 (m, 8H), 2,80 (d, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,54 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-benzamida

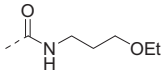
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
36	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 3,45 (q, 2H), 4,48 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,70 (m, 4H), 8,64 (t, 1H), 9,54 (s, 1H) ppm	N-[2-[4-(aminosulfo-nil)fenil]etil]-3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzamida
37	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,04 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 2,40 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,48 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,43 (t, 1H), 9,54 (s, 1H) ppm	éster etílico del ácido 4-[[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridi-nil)benzoil]amino]-butanoico

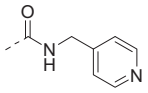
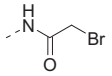
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
38	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,40 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,47 (s, 1H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-3-piridincarboxamida
39	3, 	(400 MHz, CD3OD): δ = 7,75 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,43 (s, 3H),2,38 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (m, 2H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-benzamida

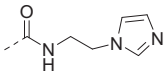
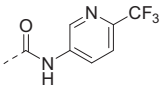
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
40	3, 	(400 MHz, CD3OD): δ = 7,76 (m, 2H0, 7,47 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 2,56 (m, 6H), 2,08 (s, 6H), 1,91 (m, 2H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[3-(4-morfolinil)propil]-benzamida
41	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 2,30-2,40 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 9,54 (s, 1H) ppm	4-[3-[[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-piperazi-nil]carbonil]fenil]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

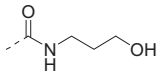
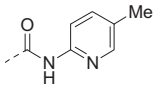
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
42	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,53 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,46 (d, 2H), 9,58 (s, 1H), 10,62 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-4-piridinil-benzamida
43	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,52 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,83 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-2-piridinil-benzamida

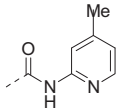
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
44	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,21 (q, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,02 (s, 6H), 3,08 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,54 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(hexahidro-2-oxo-1H-azepin-3-il)-benzamida

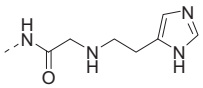
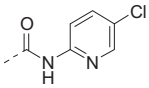
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
45	 3,	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,14 (t, 3H), 1,70 - 1,78 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 3,23 - 3,32 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 7,38 - 7,42 (dt, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,68 - 7,71 (m 1H), 7,73 - 7,77 (dt, 1H), 8,46 - 8,51 (br t, 1H), 9,36 (br s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(3-etoxipropil)-benzamida

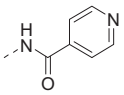
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
46	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 4,48 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,43 (m, 2H), 9,18 (t, 1H), 9,54 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(4-piridinilmetil)-benzamida
47	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,45 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,04 (s, 6H) ppm	2-bromo-N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-acetamida

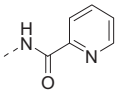
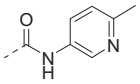
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
48	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 3,55 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,47 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,65 (t, 1H), 9,55 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-benzamida
49	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,53 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-benzamida

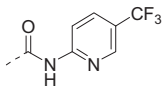
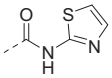
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
50	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,64 - 1,71 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 3,28 - 3,33 (m, 2H), 3,43 - 3,48 (m, 2H), 4,55 - 4,82 (m, 2H), 7,40 - 7,43 (dt, 1H), 7,46 - 7,50 (1H), 7,71 - 7,72 (m, 1H), 7,76 - 7,78 (dt, 1H), 8,48 - 8,51 (br t, 1H), 9,56 (br s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(3-hidroxipropil)-benzamida
51	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 4,5 (s, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (s, 6H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(5-metil-2-piridinil)-benzamida

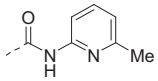
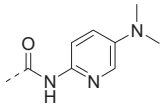
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
52	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,57 (1H, s), 7,83 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d,1H), 7,55 (d, 1H), 6,3 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (s, 6H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(4-metil-2-piridinil)-benzamida
53	3,	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 4,50 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,55 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(3-piridinil)fenil]-3,5-piridindicarboni-trilo

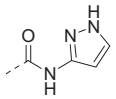
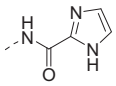
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
54	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 9,93 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,04 (s, 6H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-2-[[2-(1H-imidazol-5-il)etil]amino]-acetamida
55	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,53 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,08 (s, 1H) ppm	N-(5-cloro-2-piridinil)-3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzamida

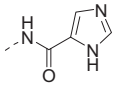
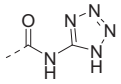
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
56	3,	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 9,52 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,37 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1H-pirazol-5-il)fenil]-3,5-piridindicarboni-trilo
57	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,04 (s, 6H), 4,40 (s, 1H), 7,03 - 7,05 (d, 1H), 7,37 - 7,41 (t, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,78 - 7,79 (d, 1H), 7,85 - 7,87 (dd, 2H), 8,77 - 8,78 (dd, 2H), 9,54 (s, 1H), 10,56 (s, 1H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-4-piridincarboxamida

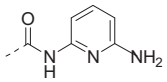
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
58	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,05 (s,6H), 4,38 (s,1H), 7,01 - 7,03 (d,1H), 7,35 - 7,39 (t, 1H), 7,66 - 7,69 (m,1H), 7,88 - 7,90 (m,2H), 8,05 - 8,09 (m,1H), 8,14-8,16 (dd,1H), 8,73- 8,75 (m,1H), 9,54 (s,1H), 10,68 (s,1H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-2-piridincarboxamida
59	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 4,55 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,40 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(6-metil-3-piridinil)-benzamida

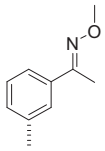
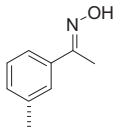
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
60	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,53 (s, 1H), 7,55 (m,2H), 7,88 (s,1H), 8,00 (d, 1H), 8,24 (d,1H), 8,38 (d,1H), 8,76 (s,1H), 9,58 (s, 1H), 11,35 (s,1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-benzamida
61	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,58 (s, 1H), 12,70 (br s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-2-tiazolil-benzamida

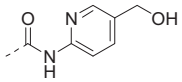
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
62	3, 	1H RMN (DMSO-d6, 400MHz): d/ppm = 2,00 (s, 6H), 2,43 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 9,58 (s, 1H), 10,75 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-(6-metil-2-piridinil)-benzamida
63	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 2,86 (s, 6H), 4,50 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,56 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[5-(dimetilamino)-2-piridinil]-benzamida

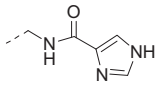
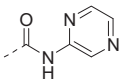
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
64	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 4,50 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,95 (m,1H), 9,58 (s, 1H), 10,87(s, 1H), 12,40 (s,1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-1H-pirazol-3-il-benzamida
65	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,04 (s, 6H), 4,34 (s,1H), 6,97 - 6,99 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,82 - 7,84 (m, 2H), 9,52 (s, 1H), 10,41 (s, 1H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-1H-imidazol-2-carboxamida

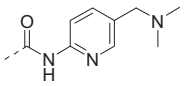
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
66	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,04 (s,6H), 4,33 (s,1H), 6,93 - 6,95 (d,1H), 7,29 - 7,33 (t, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 4H), 9,51 (s, 1H), 9,85 (brs, 1H) ppm	N-[3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-1H-imidazol-5-carboxamida
67	3, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,10 (t, 9H), 2,02 (s, 6H), 2,96 (q, 6H), 3,30 (br, 2H), 4,50 (s, 1H),7,45 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 9,58 (s, 1H) ppm	(nombre AutoNom 2000) 3-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida

Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
68	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = = 2,02 (s, 6H), 4,50 (s, 1H), 5,78 (br s, 1H), 6,20 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,18 (s, 1H) ppm	N-(6-amino-2-piridinil)-3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-benzamida
69	4,	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,55 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,41 (s, 1H), 2,02 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
70	4, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,53 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (s,1H), 7,43 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[(1E)-1-(metoxiimi-no)etil]fenil]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
71	4, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 11,26 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 (d,1H), 7,41 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[(1E)-1-(hidroxiimi-no)etil]fenil]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

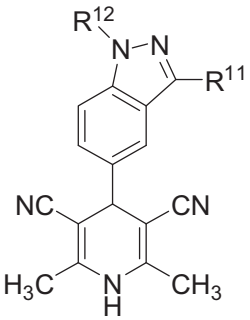
Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
72	4, 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 4,48 (d, 2H), 4,50 (s, 1H), 5,25 (t, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,32 s, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,82 (s, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[5-(hidroximetil)-2-piridinil]-benzamida
73	3,	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,46 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,17 (s,1H), 7,06 (d, 1H), 4,37 (s, 1), 3,71 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm	4-[3-(aminometil)fenil]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
74	3, 	(CD3OD, 400MHz): δ = 7,38 (t, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (s,1H), 7,22 (d, 1H), 4,60 (s, 2), 4,37 (s, 1H), 2,04 (s, 6H) ppm	
75	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,02 (s,6H), 4,50 (s,1H), 7,53 (m,2H),7,84(s,1H), 7,95 (m, 1H), 8,40 (s,1H),8,45(s,1H), 9,40 (s,1H), 9,55 (s,1H),11,20(s,1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-pirazinil-benzamida

Comp.N°	R^{11}	1H RMN	Nombre
76	3, 	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,02 (s, 6H), 2,13 (s, 6H), 3,38 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 5,25 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,27 s,1H),9,55 (s,1H), 10,82 (s,1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[5-[(dimetilamino)metil]-2-piridinil]-benzamida
77	3, -F y 4, -CN	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 9,57 (br.s, 1H), 7,99(dd,1H), 7,52 (dd,1H), 7,41 (dd,1H),4,6(s,1H), 2,1 (s,6H) ppm	4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
78	3, -CN y 4, -F	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 9,61 (br. s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,64 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm	4-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo

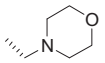
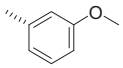
Comp.N°	**R^{11}**	**1H RMN**	**Nombre**
79	3, $-OCF_3$ y 4, -OH	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,22 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-[4-hidroxi-3-(trifluorome-toxi)fenil]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Tabla 2

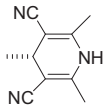


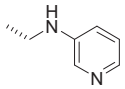
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
80	H	H	(400MHz, CDCl3): δ = 8,07 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
81	CH_3	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 12,68(s,1H), 9,51 (s,1H), 7,53 (s,1H), 7,49 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,49(s,3H), 2,05 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarboni-trilo
82	NH_2	H	(DMSO-D6, 300 MHz): δ = 11,39 (br. s, 1H), 9,47 (br. s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,34 (br. s, 2H), 4,34(s,1H), 2,01(s,6H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

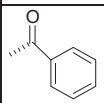
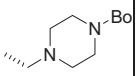
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
83		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,54 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,52 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,02 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
84		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 13,3 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,04(s,6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-(3-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

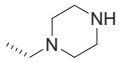
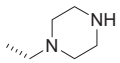
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
85	$-CO_2CH_3$	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,02(s,3H), 2,0 (s,6H) ppm	éster metílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico
86	$-CO_2H$	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,04 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,41 (d, 1H),4,62(s,1H),2, 1 (s,6H) ppm.	ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico
87		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,51 (br. S, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,4 (d, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(3-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo

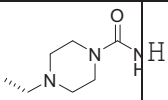
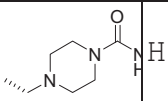
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
88		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 8,76 (d, 2H), 8,17 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,12 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(2-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
89		H		N-[5-(3,5-di-ciano-1,4-dihi-dro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-acetamida
90		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 12,9 (s,1H), 9,62 (s,1H), 9,44 (s,1H0, 7,55 (d,1H), 7,33 (s,1H), 7,21 (d, 1H), 4,78 (s,1H), 4,42 (s, 1H), 2,0 (m,12 H) ppm	

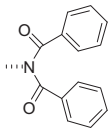
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
91		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,42 (s,1H), 2,0 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(3-piridinilami-no)metil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
92	NH_2		(DMSO-D6,300MHz): δ = 9,53 (br s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,34 (br s, 2H), 4,47 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,55 (s,9H) ppm	éster ter-butílico del ácido 3-amino-5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-1-carboxílico

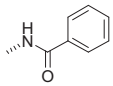
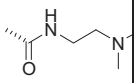
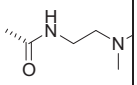
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
93	I	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,54 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,6 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
94,1		H		(nombre AutoNom 2000) 2,6-dimetil-4-(3-piridin-4-il-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo
94,2	Sal de ácido acético	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,76 (d, 2H), 8,17 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,12 (s, 6H) ppm	(nombre AutoNom 2000) 2,6-dimetil-4-(3-piridin-4-il-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo, sal de ácido acético

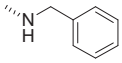
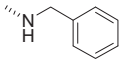
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
95	NH_2			4-(3-amino-1-benzoil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
96		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,58 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,4 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,1 (s, 6H), 1,38 (s, 9H) ppm	(nombre AutoNom 2000)éster ter-butílico del ácido 4-[5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico, sal TFA

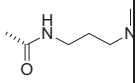
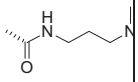
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
97,1	 sal TFA	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,56 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,03(s,6H) ppm	(nombre AutoNom 2000) 2,6-dimetil-4-(3-piperazin-1-ilmetil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo, sal TFA
97,2		H		(nombre AutoNom 2000) 2,6-dimetil-4-(3-piperazin-1-il-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihi-dro-piridin-3,5-dicarbonitrilo

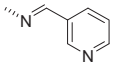
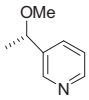
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
98,1	 sal TFA	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,5 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,03 (s, 6H) ppm	4-[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]metil]-N-metil-1-piperazincarboxamida, sal TFA
98,2		H		4-[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]metil]-N-metil-1-piperazincarboxamida
99,1	sal TFA	H		5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, sal TFA

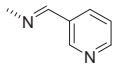
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
99,2		H	(DMSO-D6,00 MHz): δ = 9,52 (s, 1H), 8,3 (br.s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,78 (d, 3H), 1,98 (s, 6H) ppm	5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
100	$-NH_2$	CH_3		4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
101		Boc		éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-(dibenzoilamino)-5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-1-carboxílico

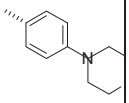
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
102		CH_3		N-[5-(3,5-di-ciano-1,4-dihi-dro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1-metil-1H-indazol-3-il]-benzamida
103,1	 sal TFA	H		5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piri-dinil)-N-[2-(di-metilamino)etil]-1H-indazol-3-car-boxamida, sal TFA
103,2		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,14 (s,6H) ppm	5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(dimetilami-no)etil]-1H-indazol-3-carboxamida

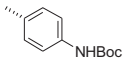
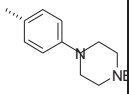
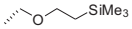
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
104		Boc	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,60 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 4,48 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 9,57 (s, 1H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[(fenilme-til)amino]-1H-indazol-1-carboxílico
105		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,35 (s, 1H), 4,45 (dm, 2H), 6,57 (t, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 11,42 (s, 1H).	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(fenilme-til)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
106,1	 sal TFA	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,55 (br. S, 1H), 8,22 (br. S, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,41(m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,7 (m, 4H) ppm	(nombre AutoNom 2000) (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico, sal TFA
106,2		H		(nombre AutoNom 2000) (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico

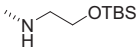
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
107	H	CH_3	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,51 (s,1H), 8,33 (s,1H), 7,61 (d,1H), 7,52 (m,1H), 7,17 (d,1H), 4,42 (s, 1H),4,16 (s,3H), 2,04 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarboni-trilo
108			(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s,6H), 3,38 (s,3H), 4,60 (s,1H), 7,00 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,57 (s,1H) ppm	1,4-dihidro-4-[1-(metoxi-3-piridinilmetil)-3-[[(1E)-3-piridinilmetile-ne]amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

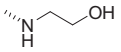
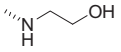
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
109		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s,6H), 4,60 (s,1H), 7,38 (d,1H), 7,58 (m,2H), 7,76 (s,1H), 8,44 (d,1H), 8,70 (d,1H), 9,16 (s,1H), 9,28 (s,1H), 9,53 (br s,1H), 13,15 (br s,1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[(1E)-3-piridinilmetile-ne]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

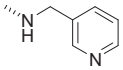
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
110	NH_2		(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s,6H), 3,24 (s, 3H), 4,35 (s,1H), 5,70 (m,2H), 6,67 (s,1H), 7,20 (d,1H), 7,35 (dd,1H), 7,52 (d,1H), 7,58 (s,1H), 7,74 (d,1H), 8,48 (d,1H), 8,56 (s,1H),9,43(s,1H)	4-[3-amino-1-(metoxi-3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
111		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,55 (s,1H), 7,81 (m,3H), 7,58 (d,1H), 7,33 (d,1H), 7,05 (d,2H), 4,58 (s,1H), 3,16 (m,4H), 2,91 (m,4H), 2,02(s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[4-(1-piperazi-nil)fenil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

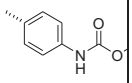
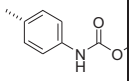
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
112		H	(400 MHz, CD3OD): δ = 8,13 (d,2H), 8,05 (d,2H), 7,91 (s,1H), 7,63 (d,1H), 7,43 (d,1H), 6,25 (m,1H), 4,57 (s,1H), 2,12 (s,6H), 1,4 (s, 9H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido [4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]fenil]-carbámico
113			(400 MHz, CDCl3): δ = 8,18 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,8 (s, 2H0, 4,6 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 2,2 (s, 6H), 0,96 (t, 2H), 0,1 (s, 9H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido [4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsi-lil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]fenil]-carbámico

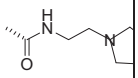
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
114,1	sal TFA	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,5 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,02 (s, 6H),1,97(s,6H)ppm	dimetilamida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico, sal TFA
114,2		H		dimetilamida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico
115				5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metil-3-[[(metilamino)carbonil]amino]-1H-indazol-1-carboxamida

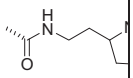
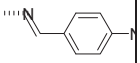
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
116			(DMSO-D6,400MHz): δ = 0,00 (s, 6H), 0,80 (t,6H), 1,58 (s,9H), 2,00 (s,6H), 3,38 (m,2H), 3,77 (t,2H), 4,48 (s,1H), 6,78 (t,1H), 7,42 (d,1H), 7,73 (s,1H), 7,87 (d,1H), 9,57 (s,1H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[2-[1-metil-1-(trimetilsi-lil)etoxi]etil]amino]-1H-indazol-1-carboxílico
117		Boc	(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,22 (t,3H), 1,60 (s,9H), 2,00 (s,6H),3,60 (m,2H),4,48 (s,1H), 6,80 (m,1H),7,42 (d,1H), 7,78 (s,1H),7,87 (d,1H), 9,57 (s, 1H) ppm	éster ter-butílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-(etilamino)-1H-indazol-1-carboxílico

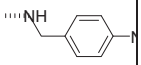
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
118		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 3,40 (m,2H), 3,63 (m,2H), 4,50 (s,1H), 7,45 (d,1H), 7,55 (d,1H) 8,00 (s,1H), 9,57 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[(2-hidroxie-til)amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
119		Boc	(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,60 (s,9H), 2,00 (s,6H), 3,35 (m,2H), 3,60 (m,2H), 4,48 (s,1H), 4,75 (t,1H), 6,90 (t,1H), 7,22 (d,1H), 7,78 (s,1H), 7,87 (d,1H), 9,57 (s, 1H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[(2-hidroxie-til)amino]-1H-indazol-1-carboxílico

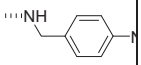
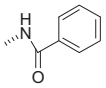
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
120		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,35 (s,1H), 4,45 (d,2H), 6,67 (t, 1H), 7,14 (d,1H) 7,24 (d,1H), 7,30 (dd,1H), 7,56 (s,1H), 7,78 (d, 1H), 8,40 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,43 (s,1H), 11,44 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(3-piridinilme-til)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
121		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,20 (t, 3H), 2,00 (s, 6H), 3,25 (q, 2H), 4,35 (s, 1H), 5,90 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,38 (s, 1H) ppm	4-[3-(etilamino)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

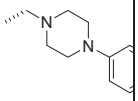
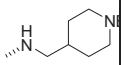
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
122		$-CH_2OH$	(400 MHz, CDCl3): δ = 9,52 (s, 1H), 8,13 (m, 4H), 8 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,8 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm	éster metílico del ácido [4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1-(hidroximetil)-1H-indazol-3-il]fenil]-carbámico
123		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,14 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,1 (s, 6H) ppm	éste metílico del ácido [4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]fenil]-carbámico

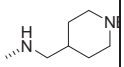
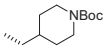
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
124		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,55 (br. S, 1H), 8,22 (br. S, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,59 (m, 2H),2,04 (s, 6H), 1,7 (m,4H) ppm	5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(1-pirrolidi-nil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida

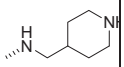
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
125		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,56 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,62 (m, 2H),1,51(m,2) ppm	5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(1-metil-2-pirrolidi-nil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida
126		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,60 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,37 (d, 2H), 9,36 (s,1H), 9,53 (br s, 1H), 13,25 (br s, 1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[(1E)-(4-nitrofe-nil)metilene]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

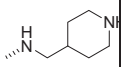
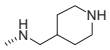
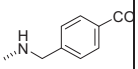
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
127		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,40 (s, 1H), 4,60 (d, 2H), 6,87 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,15 (d, 2H), 9,43 (s, 1H), 11,44 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[(4-nitrofe-nil)metil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

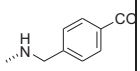
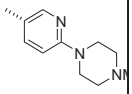
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
128		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s,6H), 4,23 (d,2H), 4,35 (s,1H), 4,87 (s, 2H), 6,25 (t, 1H), 6,48 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 11,40 (s, 1H) ppm	4-[3-[[(4-aminofe-nil)metil]amino]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
129		H		N-[5-(3,5-di-ciano-1,4-dihi-dro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-benzamida

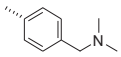
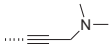
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
130		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 12,9 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,5 (d,1H), 7,28 (d,1H), 6,67 (d,2H), 4,48 (s, 1H), 3,9 (s, 2H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[4-(4-piridinil)-1-piperazi-nil]metil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
131		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,00 (m,2H), 1,35 (s,9H), 1,72 (d,2H),1,83(m,1H) ,2,00 (s,6H), 2,65 (m,2H), 3,10 (m,2H), 3,90 (m,2H) 4,36 (s,1H), 6,03 (t,1H), 7,10 (d,1H), 7,20 (d,1H), 7,55 (s,1H), 9,45 (s,1H), 11,35 (s,1H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-1-piperidincarboxí-lico

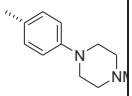
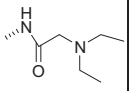
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
132			(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,40 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 2,00 (s, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 3,20 (m, 6H), 4,03 (d, 2H), 4,36 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,80 (m, 2H), 9,60 (s, 1H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[[1-[(1,1-dimetile-toxi)carbonil]-4-piperidi-nil]metil]amino]-1H-indazol-1-il]metil]-1-piperidincarboxí-lico

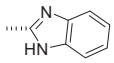
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
133		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,03 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 2,00 (s, 6H), 2,40 (d, 2H), 2,92 (d, 2H), 3,09 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 6,00 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 11,35 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(4-piperidinilme-til)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
134			(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,40 (m, 4H), 1,63 (m,2H), 1,90 (m,3H),2,00(s,6H) ,2,10 (m,1H),2,80 (m,4H),3,20(m,6H) ,4,03 (d,2H),4,36 (s,1H),7,20(d,1H) , 7,37(d,1H), 7,55 (s,1H), 8,48 (m,1H),8,60(m,1H) , 8,80 (m,2H), 9,60 (s,1H) ppm	tetrahidrocloruro de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[1-(4-piperidinilme-til)-3-[(4-piperidinilme-til)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
135		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s,6H), 3,80 (s,3H), 4,38 (s,1H),4,50(d,2H) , 6,75 (t,1H), 7,15 (d,1H), 7,24 (d,1H), 7,48 (d,2H), 7,60 (s,1H),7,88D,2H), 9,44(s,1H), 11,42 (s, 1H) ppm	éster metílico del ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-benzoico

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
136		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,39 (s,1H), 4,50 (d,2H), 6,72 (t,1H), 7,14 (d,1H), 7,22 (d,1H), 7,48 (d,2H), 7,20 (s,1H), 7,70 (d,2H), 9,45 (s,1H), 12,74 (br s,1H) ppm	ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-benzoico
137		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,51 (s,1H), 8,68 (s,1H), 8,05 (d,1H), 7,81 (s,1H), 7,59 (d,1H), 7,32 (d,1H), 6,98 (d, 1H), 4,6 (s,1H), 3,67 (m,4H), 2,41 (m,4H), 2,02 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
138		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,52 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,03 (s, 6H) ppm	4-[3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
139		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,52 (br. s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,6 (s, 2H), 2,3 (s, 6H), 2,06 (s, 6H) ppm	4-[3-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo

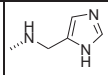
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
140		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,2 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,2 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[4-(4-metil-1-piperazi-nil)fenil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
141		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,55(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,46(d, 1H), 7,26(d, 1H), 4,42(s, 1H), 3,16(d, 2H), 2,68(brs, 4H), 2,03(s, 6H), 1,08(t, 6H) ppm	N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-2-(dietilamino)-acetamida

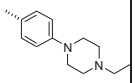
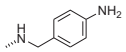
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
142		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,41 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 2,17 (s, 6H) ppm	4-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
143		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,65 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm.	5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

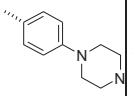
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
144	$-CH_2OH$	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,55 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
145	-CHO	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,18 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm.	4-(3-formil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

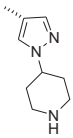
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
146	$-CH_2NHCH_3$	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,5 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02(s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(metilamino)metil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo
147	$-NHC(O)NHCH_3$	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,53 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (s. br., 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,76 (d, 3H), 2,02 (s, 6H) ppm	N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-N'-metil-urea

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
148	Cl	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,57 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,06 (s, 6H) ppm	4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
149	-CH(=NOH)	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 11,42(s, 1H), 9,55(s, 1H), 8,36(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,60(d, 1H), 7,38(d, 1H), 4,58(s, 1H), 2,03(s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[(E)-(hidroxiimi-no)metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

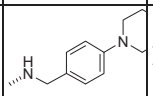
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
150		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,33 (m, 3H), 6,20 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 11,44 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
151	Br	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,56 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 2,04 (s, 6H) ppm	4-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

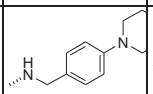
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
152		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 7,79 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,03 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazi-nil]fenil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
153	NH_2		(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,58 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 4,20 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,49 (s, 1H) ppm	4-[3-amino-1-[(4-aminofe-nil)metil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

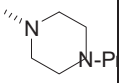
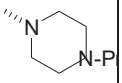
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
154	$-CO_2tBu$	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,58 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,45 (s, 9) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico
155		H	(400 MHz, CDCl3): δ = 7,83 (dd, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 2,17 (s, 9H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]fenil]-1-piperazincarboxí-lico

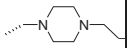
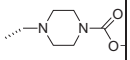
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
156		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 12,24 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,04-3,34 (m, 6), 2,01 (s, 6H), 1,69(m, 2H), 0,95(t,3H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-morfolinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
157		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 8,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,33(m, 4H), 2,02 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[1-(4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

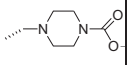
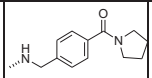
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
158		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm	4-(3-acetil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
159	-CH(=NOMe)	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,55 (s,1H), 8,45 (s,1H), 7,88 (s,1H),7,63(d,1H) ,7,38(d,1H),4,55(s,1H),3,88(s,3H), 2,03 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[(E)-(metoxi-imino)metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
160		H	(DMSO-D6,400MHz): δ =11,25 (s,1H), 9,55 (s,1H), 7,96 (s,1H),7,58(d,1H) 7,32 (d,1H), 4,45 (s,1H),2,28(s,3H) , 2,03 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[(1E)-1-(hidro-xiimino)etil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
161	HCl Salt	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,23 (t, 3H), 2,00 (s,6H), 3,35 (q,2H), 4,48 (s,1H), 7,40 (d,1H), 7,46 (d,1H),7,83(s,1H) ,9,63(s,1H),12,64 (br s,1H) ppm	4-[3-(etilamino)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo, sal clorhidrato
162		Boc	(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,60 (s,9H), 2,03 (s,6H), 3,03 (m,4H),3,66(m,4H) 4,40 (d,2H), 4,48 (s,1H),6,90(d,2H) , 7,28 (d,1H), 7,43 (d,1H), 7,81 (s,1H), 7,87 (d,1H), 9,57 (s,1H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[[4-(4-morfolinil)fenil]metil]amino]-1H-indazol-1-carboxílico

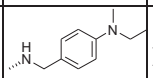
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
163		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 3,00 (m,4H), 3,68 (m,4H),4,33(m,3H), 6,40 (t,1H), 6,85 (d,2H), 7,13 (d,1H),7,22(d,1H), 7,36 (d,2H), 7,60 (s,1H), 9,43 (s,1H), 11,42 (s,1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[[4-(4-morfoli-nil)fenil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
164		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 12,08 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,01 (s, 6H), 1,18 (t,3H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1-piperazinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

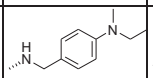
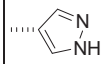
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
165,1	 sal TFA	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,54 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,01 (s, 6H), 1,18 (t,3H) ppm	(nombre AutoNom 2000) 2,6-dimetil-4-[3-(4-propil-piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo, sal TFA
165,2		H		(nombre AutoNom 2000) 2,6-dimetil-4-[3-(4-propil-piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo

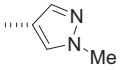
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
166		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,75 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,78(s,2H), 3,45 (brs,4H), 2,38(brs, 8H), 2,03(s,6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperazi-nil]metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
167,2	 sal TFA	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,54 (s, 1H), 7,57 (s,1H), 7,41 (d,1H), 7,23 (d,1H), 4,45 (s,1H), 4,03 (q,2H), 3,69 (m,4H), 3,30 (m,4H), 2,01 (s,6H), 1,18 (t, 3H) ppm	(nombre AutoNom 2000) éster etí-lico del ácido 4-[5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-ilmetil]-pipe-razin-1-carbo-xílico, sal TFA

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
167,2		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,54 (s,1H), 7,57 (s,1H), 7,41 (d,1H),7,23(d,1H), 4,45 (s,1H), 4,03 (q,2H), 3,69 (m,4H),3,30(m,4H), 2,01 (s,6H), 1,18 (t, 3H) ppm	(nombre AutoNom 2000) éster etílico del ácido 4-[5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico
168		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,80 (m,1H), 1,90 (m,1H), 2,00 (s,6H),3,20(d,0,5 H), 3,40 (m,1H), 3,50 (m,2,5H), 4,20 (s,0,5H), 4,30 (s,0,5H), 4,50 (s,1H), 4,60 (s,1H),7,50(m,6H), 7,90 (s,1H), 9,52 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[[[4-[(3-hidroxi-1-pirrolidi-nil)carbonil]fenil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
169	''''CF_3	H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,55 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
170		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 2,02 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-(1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
171		Boc	(DMSO-D6,400MHz): δ = 1,58 (s, 9H), 2,00 (s,6H), 2,84 (s,3H),3,34(t,2H) , 3,50 (m,2H), 4,35 (d,2H), 4,46 (s,1H), 4,58 (t, 1H), 6,63 (d,2H), 7,20 (m,3H), 7,42 (d,1H),7,80(s,1H) 7,88 (d,1H), 9,50 (s,1H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[[4-[(2-hidroxietil)metilamino]fenil]metil]amino]-1H-indazol-1-carboxílico

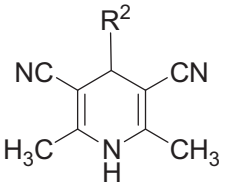
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
172		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s,6H), 2,86 (s,3H), 3,40 (m,2H),3,50(m,2H), 4,28 (d,2H), 4,33 (s,1H), 4,55 (t,1H),6,30(t,1H), 6,60 (d,2H), 7,12 (d,1H), 7,20 (m,3H), 7,58 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,42 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-[[[4-[(2-hidroxie-til)metilamino]fe nil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
173		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

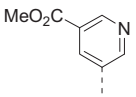
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
174		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,5 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,01 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
175		H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,58 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,08 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-[3-(3-isoxazolil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

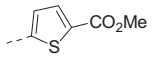
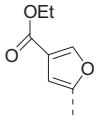
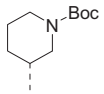
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
176	-OH	H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 2,00 (s, 6H), 4,41 (s,1H), 7,20 (d,1H),7,26 (d,1H),7,43 (s,1H),9,48 (s,1H), 10,57 (br s,1H), 11,42 (br s,1H) ppm	1,4-dihidro-4-(3-hidroxi-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
177		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 8,55 (s, 1H), 7,86 (s,1H), 7,75 (s,1H), 7,65 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,03 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(5-oxazolil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo

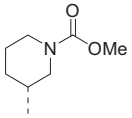
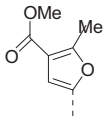
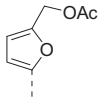
Comp.N°	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
178		H	(DMSO-D6,400MHz): δ = 9,55 (s, 1H), 7,92 (s,1H), 7,68 (d,1H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (d,1H), 7,38 (d,1H), 7,20 (d,1H), 4,65 (s,1H), 2,03 (s, 6H).	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(2-tienil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarboni-trilo
179	-NH(iPr)	H		1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(1-metiletil)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicar-bonitrilo

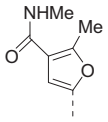
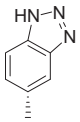
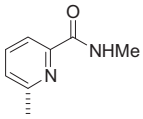
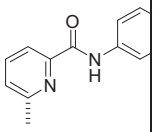
Tabla 3

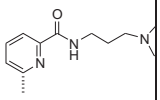
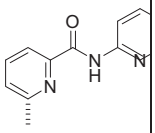
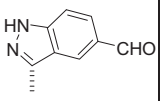


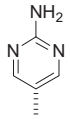
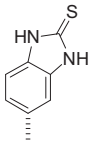
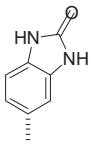
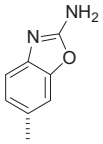
Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
180		(DMSO-D6, 400 MHz): δ	éster metílico del

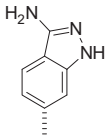
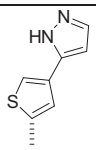
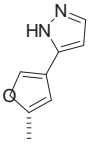
Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
		= 2,05 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,76 (s, 1H), 8,17 - 8,18 (t, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,68 (s, 1H) ppm.	ácido 3',5'-diciano-1',4'-dihidro-2',6'-dimetil-[3,4'-bipiridin]-5-carboxílico
181		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,04 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 4,88 (s, 1H), 7,08 - 7,09 (d, 1H), 7,70 - 7,71 (d, 1H), 9,76 (s, 1H) ppm	éster metílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-2-tiofencarboxílico
182		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,24 - 1,28 (t, 3H), 2,03 (s, 6H), 4,20 - 4,26 (dd, 2H), 4,69 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 8,37 - 8,38 (d,1H) ppm	éster etílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-furancarboxílico
183		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,51 (s,1H), 3,89 (m, 2H), 3,12 (m,1H), 2,48 (m,2H), 2,06 (s, 6H), 1,65 (m,2H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (m, 3H)	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1-piperidincarboxílico

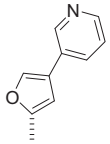
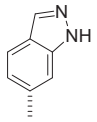
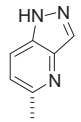
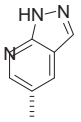
Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
		ppm	
184		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,50 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,01 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,30 (m, 2H) ppm	éster metílico del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1-piperidincarboxílico
185		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,04 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 6,45 (s, 1H) ppm	éster metílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-2-metil-3-furancarboxílico
186		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,60 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 2,05 (m, 9H) ppm	4-[5-[(acetiloxi)metil]-2-furanil]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo

Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
187		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,03 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,67 (d, 3H), 4,55 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 9,61 (s, 1H) ppm.	5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N,2-dimetil-3-furancarboxamida
188		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,05 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,6 (s, 1H), 2,09 (s, 6H) ppm	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
189		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,64 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm	3',5'-diciano-1',4'-dihidro-N,2',6'-trimetil- [2,4'-bipiridin]-6-carboxamida
190		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,44 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,14 (m, 1H),	3',5'-diciano-1',4'-dihidro-2',6'-dimetil-N-3-piridinil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida

Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
		8,07 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40 (m,1H), 4,76 (s,1H),2,04(s,6H) ppm	
191		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,69 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,97 (m, 2H) ppm	3',5'-diciano-1',4'-dihidro-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2',6'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida
192		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,37 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 2,11 (s, 3H) ppm	3',5'-diciano-1',4'-dihidro-2',6'-dimetil-N-2-piridinil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida
193		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,97 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,22 (s, 1H),	4-(5-formil-1H-indazol-3-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-

Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
		7,82 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 5,05 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	3,5-piridindicarbonitrilo
194		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,51 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm	4-(2-amino-5-pirimidinil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
195		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,10 (s, 6H) ppm	4-(2,3-dihidro-2-tioxo-6-benzoxazolil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
196		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 11,64 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,01(s, 6H) ppm	4-(2,3-dihidro-2-oxo-6-benzoxazolil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
197		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,46 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (d,	4-(2-amino-6-benzoxazolil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-

Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
		1H), 4,39 (s, 1H), 2,02 (s, 6H) ppm	piridindicarbonitrilo
198		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 11,37 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 2,02 (s, 6H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
199		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,05 (s, 6H), 4,79 (s, 1H), 6,56 - 6,57(d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,70 (br s, 2H), 9,66 (s, 1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4-(1H-pirazol-5-il)-2-tienil]-3,5-piridindicarbonitrilo
200		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,04 (s, 6H), 4,63 (s, 1H), 6,45 - 6,46 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,0 (d, 1 H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4-(1H-pirazol-5-il)-2-furanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
201		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,05 (s, 6H), 4,64 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,98 - 8,01 (dt, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,44 - 8,46 (dd, 1 H), 8,86 (d, 1H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4-(3-piridinil)-2-furanil]-3,5-piridindicarbonitrilo
202		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,02 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-6-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo
203		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,6 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,63 (s, 1H), 2,0 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo
204		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,48 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,09 (s,	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-

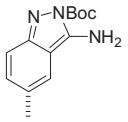
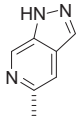
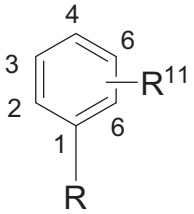
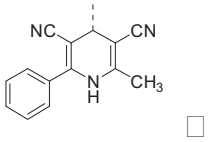
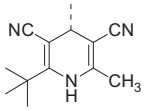
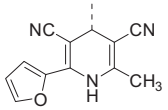
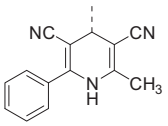
Comp. N.°	R^2	1H RMN	Nombre
		1H), 2,06 (s, 6H) ppm	piridindicarbonitrilo
205		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 1,58 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 4,20 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,49 (s, 1H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-amino-5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-2H-indazol-2-carboxílico
206		(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,42 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,0 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo

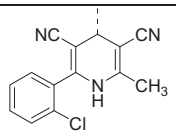
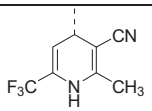
Tabla 4

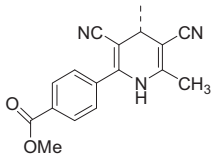
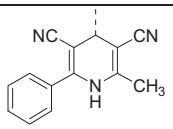


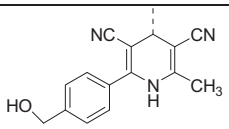
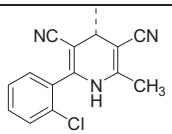
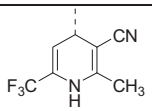
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre

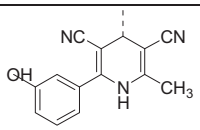
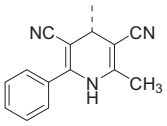
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
207		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 10,33 (s,1H),9,70(s,1H),7,51(m,5H),7,27(s,1H),7,13(d,1H),6,99(d,1H),4,49(s,1H),2,07 s,6H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2-metil-6-fenil-3,5-piridindicarbo-nitrilo
208		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,32 (s, 9H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbo-nitrilo

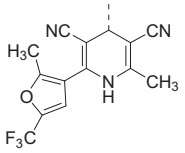
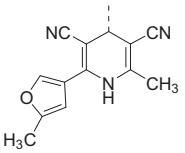
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
209		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,31 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-(2-furanil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbo-nitrilo
210		4, -OH	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,67 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,41 (s, 1H), 2,08 (s, 3H) ppm	1,4-dihidro-4-(4-hidroxifenil)-2-metil-6-fenil-3,5-piridindicarbo-nitrilo

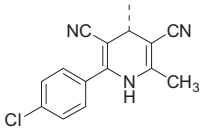
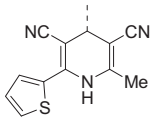
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
211		4, -OH	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,83 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,45 (s, 1H), 2,04 (s, 3H) ppm	2-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-4-(4-hidroxifenil)-6-metil-3,5-piridindicarbo-nitrilo
212		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,20 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 2,06 (s, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2-metil-6-(trifluorome-til)-3-piridincarboni-trilo

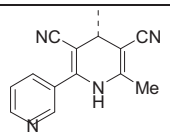
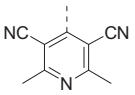
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
213		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,32 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm	éster metílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-2-piridinil]-benzoico
214		4, -OH		1,4-dihidro-4-(4-hidroxife-nil)-2-metil-6-fenil-3,5-piri-dindicarboni-trilo

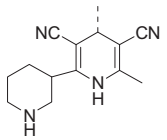
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
215		4, -OH y 3, -Cl		4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2-[4-(hidroxi-metil)fenil]-6-metil-3,5-piri-dindicarboni-trilo
216		4, -OH		2-(2-clorofe-nil)-1,4-di-hidro-4-(4-hidroxifenil)-6-metil-3,5-piridindicarbo-nitrilo
217		4, -OH y 3, -Cl		4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2-metil-6-(tri-fluorometil)-3-piridincarboni-trilo

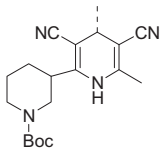
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
218		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,29 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,91 (m, 3H), 4,48 (s, 1H), 2,08 (s, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2-(3-hidroxifenil)-6-metil-3,5-piridindicarbo-nitrilo
219		3, $-CO_2CH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,84 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,56 (m, 5H), 4,78 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm	éster metílico del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-fenil-4-piridinil)-benzoico

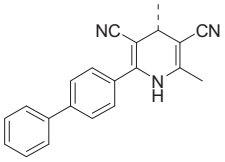
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
220		4, -OBn y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,34 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2-metil-6-[2-metil-5-(trifluorome-til)-3-furanil]-3,5-piridindicarbo-nitrilo
221		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,31 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2-metil-6-(5-metil-3-furanil)-3,5-piridindicarbo-nitrilo

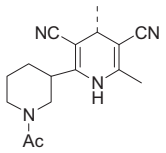
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
222		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,31 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,52 (s, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbo-nitrilo
223		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,30 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2-metil-6-(2-tienil)-3,5-piridindicarbo-nitrilo

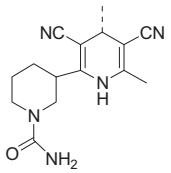
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
224		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,29 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-6-metil- [2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo
225		4, -SH	Remove???	4-(4-mercapto-fenil)-2,6-di-metil-3,5-piri-dindicarboni-trilo

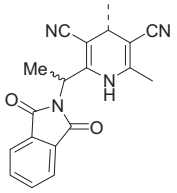
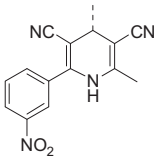
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
226		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = [mezcla de diastereómeros] 10,88 (s,0,5H), 10,72 (s, 0,5H), 9,88 (s, 0,5H), 9,65 (s, 0,5H), 9,61 (s, 0,5H), 8,28 (s, 0,5H), 7,93 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 5,05 (s, 0,5H), 4,56 (s, 0,5H), 3,83 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 2,69 (m, 0,5H), 2,56 (m, 0,5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,05 (s, 1,5H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 2H),1,45(m, 1H) ppm	

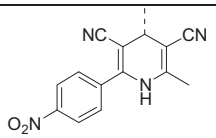
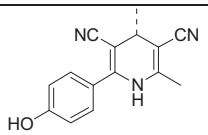
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
227		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 9,16 (m,1H), 7,91 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,38 (m, 9H) ppm	éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-[3-(metoxicarbo-nil)fenil]-6-metil-2-piridinil]-1-piperidincar-boxílico

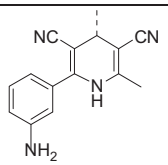
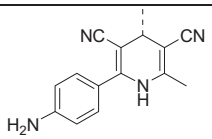
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
228		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,29 (s,1H),9,75(s,1H),7,81(m,2H),7,71 (m,2H), 7,61 (m,2H),7,48(m,2H), 7,29 (s,1H), 7,14 (d,1H), 7,01 (m,1H), 4,51 (s,1H), 2,09 (s,3H) ppm	2-[1,1'-bifenil]-4-il-4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbo-nitrilo

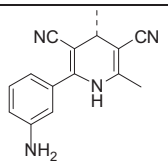
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
229		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,19 (s,1H),7,94 (m,1H),7,86 (m,1H), 7,59 (m,2H), 4,63 (m,1H), 4,41 (m,1H), 3,87 (s,3H), 3,85 (m,1H), 3,37 (m,1H), 2,85 (m,1H), 2,51 (m,1H), 2,09 (s,3H), 2,01 (s,3H), 1,95 (m,1H), 1,79 (m,2H), 1,47 (m,1H) ppm	éster metílico del ácido 3-[2-(1-acetil-3-piperidinil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico

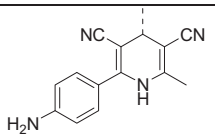
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
230		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,18 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,35 (m, 1H).	éster metílico del ácido 3-[2-[1-(aminocarbo-nil)-3-piperidinil]-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico

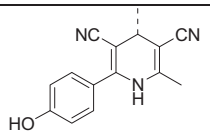
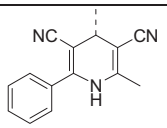
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
231		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,08 (m, 1H), 7,85 (m, 6H), 7,56 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,76 (m, 3H) ppm	éster metílico del ácido 3-[3,5-diciano-2-[1-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etil]-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico
232		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,40 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m ,2H), 6,30 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) ppm	éster metílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-(3-nitrofenil)-4-piridinil]-benzoico

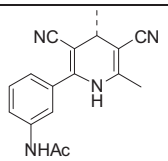
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
233		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,02 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (m ,1H), 4,84 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm	éster metílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-(4-nitrofenil)-4-piridinil]-benzoico
234		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,05 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,71 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm	éster metílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-(4-hidroxifenil)-6-metil-4-piridinil]-benzoico

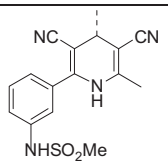
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
235		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,74 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm	éster metílico del ácido 3-[2-(3-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico
236		3, – CO_2CH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,55 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm	éster metílico del ácido 3-[2-(4-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-benzoico

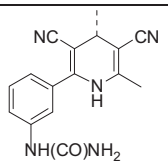
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
237		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,70 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 2,79 (d, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm	3-[2-(3-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-N-metil-benzamida

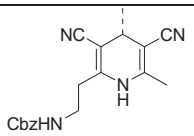
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
238		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,51 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 2,79 (d, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm	3-[2-(4-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-N-metil-benzamida

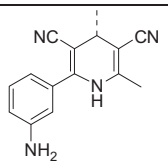
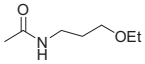
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
239		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 9,64 (s,1H),8,52 (m,1H),7,78 (m,2H),7,50 (m,2H),7,38 (m,2H),6,86 (m,2H),4,59 (s,1H),3,17 (s,1H),2,79 (d,3H), 2,09 (s, 3H) ppm	3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-(4-hidroxifenil)-6-metil-4-piridinil]-N-metil-benzamida
240		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,60 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,50 (m, 8H), 4,64 (s, 1H), 2,79 (d, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-fenil-4-piridinil)-N-metil-benzamida

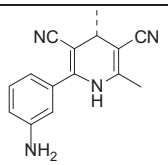
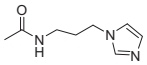
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
241		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,16 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,79 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm	3-[2-[3-(acetilamino)fenil]-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-N-metil-benzamida

Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
242		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,28 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm	3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-2-metil-6-[3-[(metilsulfo-nil)amino]fenil]-4-piridinil]-N-metil-benzamida

Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
243		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,78 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm	3-[2-[3-[(aminocarbo-nil)amino]fenil]-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-N-metil-benzamida

Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
244		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,04 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,75-2,80 (d, 4H), 3,25-3,32 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,90-5,10 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 6H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,70-7,72 (s, 1H), 7,74-7,78 (dt, 1H), 8,44-8,48 (bt, 1H), 9,50 (bs, 1H) ppm	éster fenilmetílico del ácido [2-[3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-[3-[(metilamino)carbonil]fenil]-2-piridinil]etil]-carbámico

Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
245		3- 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,71 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 5,39 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,10 (t, 3H) ppm	3-[2-(3-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-N-(3-etoxipropil)-benzamida

Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
246		3- 	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,71 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (m, 2H) ppm	3-[2-(3-aminofenil)-3,5-diciano-1,4-dihidro-6-metil-4-piridinil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-benzamida

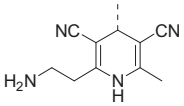
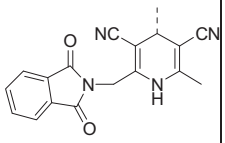
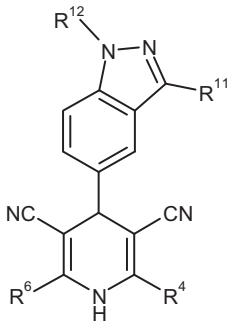
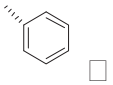
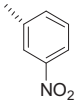
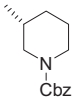
Cmp N.°	R	R^{11}	1H RMN	Nombre
247		3, -C(O)NHCH_3	(DMSO-D6,400 MHz): δ = 2,13 (s,3H),2,77-2,81 (t,2H),2,93 (s,3H),3,19-3,23 (m,2H), 4,51 (s, 1H),7,48-7,50 (m,2H),7,75-7,77 (m,1H),7,79-7,80 (m, 1H) ppm.	
248		4, -OH y 3, -Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,00 (s,1H), 4,37(s, 1H),4,45-4,56(dd,2H), 6,95-6,97(d,1H), 7,06-,07(dd, 1H),7,25-7,26 (d , 1 H),7,89-7,92 (m,4H), 9,50 (s, 1H),10,25(s,1H) ppm	4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)metil]-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbo-nitrilo

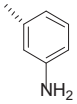
Tabla 5

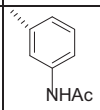


Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
249		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,14(s,1H), 9,76 (s,1H), 8,12 (s,1H), 7,72 (s,1H), 7,63 (m,1H), 7,54 (m,5H), 7,40 (m,1H), 4,67 (s,1H), 2,11(s,3H)ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2-metil-6-fenil-3,5-piridindicar-bonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
250		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,14(s,1H), 9,93(s,1H), 8,43(m,2H), 8,12(s,1H), 8,06(m,1H), 7,85(m,1H), 7,79(s,1H), 7,63(m,1H), 7,45(m,1H), 4,72(s,1H), 2,11(s,3H)ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicar-bonitrilo

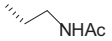
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
251		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,14(s,1H), 9,93 (s,1H), 8,43 (m,2H), 8,12 (s,1H), 8,06 (m,1H), 7,85 (m,1H), 7,79 (s,1H), 7,63 (m,1H), 7,45 (m,1H), 4,72 (s,1H), 2,11 (s,3H) ppm	éster fenilmetílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-1-piperidincarboxílico

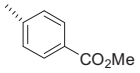
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
252		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ = 9,67 (s,1H), 8,11 (s,1H),7,67 (s,1H),7,60 (m,1H),7,36 (m,1H),7,12 (m,1H),6,68 (m,2H),6,62 (m,1H),5,38 (m,2H),4,61 (s,1H),2,11 (s,3H) ppm	2-(3-aminofenil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo

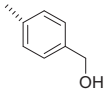
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
253		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,14 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm	N-[3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridi-nil]fenil]-acetamida

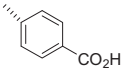
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
254		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = [mezcla de diastereóme-ros] 10,86 (s, 0,5H), 10,69 (s, 0,5H), 9,89 (s, 0,5H), 9,62 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,70 (s, 0,5H), 7,57 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,04 (s, 0,5H), 4,57 (s, 0,5H), 3,58 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,71 (m, 0,5H), 2,58 (m, 0,5H), 2,12 (s, 1,5H), 2,08 (s,	(nombre Auto-Nom 2000) 4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-1,4,1',2',3',4',5',6'-octahidro-[2,3']bipiridinil-3,5-dicarbonitrilo

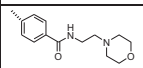
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
255		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,09 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,04 (s, 3H) ppm	2-(2-aminoetil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicar-bonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
256		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,10 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (s, 3H) ppm	N-[2-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridi-nil]etil]-acetamida

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
257		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,05 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm	éster metílico del ácido 4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-benzoico

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
258		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,12 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 5,33 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 2,11 (s, 3H) ppm	1,4-dihidro-2-[4-(hidroxime-til)fenil]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicar-bonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
259		$-CH_3$	$-NH_2$	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 11,46 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,27 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 2,11 (s, 3H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2-metil-6-fenil-3,5-piridindicar-bonitrilo
260		$-CH_3$	$-NH_2$	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,12 (s, 3H) ppm	ácido 4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-benzoico

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
261		$-CH_3$	-H	$-CH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz):δ = 13,1 (s,1H), 9,82 (s,1H), 8,57 (m,1H), 8,12 (s,1H), 7,95 (d,2H), 7,73 (s,1H), 7,64 (m,3H), 7,41 (m,1H), 4,69 (s,1H), 3,56 (m,4H), 3,40 (m,4H), 2,41 (m,4H), 2,11 (s,3H) ppm	4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-N-[2-(4-morfoli-nil)etil]-benzamida

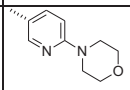
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
264		$-CH_3$	$-NH_2$	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 11,45 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 2,11 (s, 3H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicar-bonitrilo
265		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ = 9,84 (s, 1H), 8,76 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

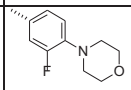
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
266		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ = 9,90 (s,1H), 8,78 (d,2H), 8,11 (s,1H), 8,00 (d,1H), 7,74 (s,1H),7,61(d ,1H),7,56 (d,1H),7,43 (d,1H),4,72 (s,1H), 2,10 (s,3H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

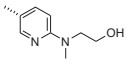
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
267		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,14 (s, 3H) ppm	2-(2-furanil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicar-bonitrilo

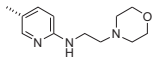
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
268	$-CO_2CH_3$	$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 13,15 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (t, 3H) ppm	éster etílico del ácido 3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridincar-boxílico
269	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ = 9,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,48 (s,1H), 2,34 (q,4H), 1,17 (t,6H) ppm	2,6-dietil-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicar-bonitrilo

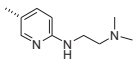
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
270		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,10 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (m ,1H), 6,95 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,13 (s, 3H) ppm	1,4-dihidro-2-(4-cloropirid-3-il)-6-metil-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicar-bonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
271		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,10 (s,1H), 9,70 (s,1H), 8,32 (s,1H), 8,10 (s,1H), 7,75 (m,2H), 7,60 (m,1H), 7,39 (m,1H), 6,95 (m,1H), 4,64 (s,1H), 3,70 (m,4H), 3,55 (m,4H), 2,13 (s,3H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-6'-(4-morfolinil)-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

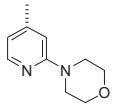
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
272		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,00 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,13 (s, 3H) ppm	2-[3-fluoro-4-(4-morfoli-nil)fenil]-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicar-bonitrilo

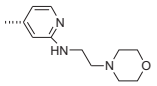
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
273		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,10 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,39 (m ,1H), 6,78 (m, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm	1,4-dihidro-6'-[(2-hidroxie-til)metilamino]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

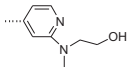
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
274		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,00 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,13 (s, 3H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-6'-[[2-(4-morfoli-nil)etil]amino]- [2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
275		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,10 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H) ppm.	1,4-dihidro-2-[4-(2-dimetilamino)etilamino-pirid-3-il)-6-metil-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
276		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,10 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm	2'-cloro-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
277		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,01 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 2,06 (s, 3H).	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2'-(4-morfolinil)-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

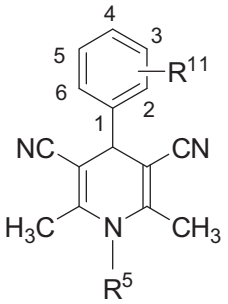
Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
278		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 13,10 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,11 (s, 3H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2'-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
279	CH_3	$-CH_3$	$-NH_2$	(4-NH_2-C_6H_4)CH_2-	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 1,58 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 4,20 (s, 1H), 7,08 (dd,1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,49 (s, 1H) ppm	4-[3-amino-1-[(4-amino-fenil)metil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicar-bonitrilo
280		$-CH_3$	-H	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 11,46 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 2,18 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-2'-[(2-hidroxie-til)metilamino]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
281		$-CH_3$	$-NH_2$	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 11,45 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-(2,5-dimetil-3-furanil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicar-bonitrilo

Cmp N°	R^4	R^6	R^{11}	R^{12}	1H RMN	Nombre
282		$-CH_3$	$-NH_2$	-H	(DMSO-D6, 400 MHz):δ= 11,45 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2-metil-6-(2-metil-3-furanil)-3,5-piridindicarbonitrilo

Tabla 6

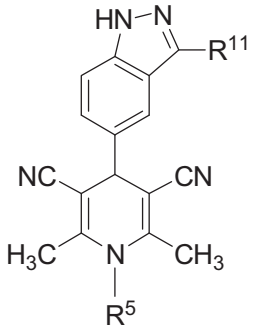


Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
283	-Bn	4, -OH y 3, -Br	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 10,33 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm	4-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-1-(fenilmetil)-3,5-piridindicarbo-nitrilo
284	$-CH_3$	3, $-CO_2CH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 2,2 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 9,60 (s 1H) ppm	éster metílico del ácido 3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-4-piridinil)-benzoico

Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
285	$-CH_3$	3, $-C(O)NHCH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz):δ =2,20 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,40 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,44 (q, 1H) ppm	3-(3,5-diciano-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-4-piridinil)-N-metil-benzamida
286	-Bn	3, -CN y 4, -F	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,86 (dd,1H), 7,69 (m,1H), 7,55 (t, 1H), 7,46 (m, 2H),7,25 (m,3H), 5,4 (s, 2H), 4,7 (s, 1H), 2,12 (s, 6H) ppm	(nombre AutoNom 2000) 1-bencil-4-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo

Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
287	$-CH_2CH_3$	3, -CN y 4, -F	(DMSO-D6,400 MHz):δ=7,86 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,12 (q, 2H),2,1(s,6H),1, 4 (t,3H) ppm	1-etil-4-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbo-nitrilo

Tabla 7



Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
288	$-CH_3$	$-NH_2$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,47 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,11 (s, 6H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
289	$-CH_3$	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,08 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,24 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
290	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	-H	(CD3OD, 400 MHz): δ = 8,05 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57(d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,32 (q, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,33 (t,3H) ppm	éster etílico del ácido 3,5-diciano-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1(4H)-piridinacético

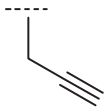
Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
291	$-CH_2COOH$	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 9,90 (s, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,10 (s, 3H) ppm	ácido 3,5-diciano-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1(4H)-piridinacético
292	$-CH_2CH_2OH$	-H	(CD3OD, 400 MHz): δ = 8,04 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,32 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
293	-Bn	$-NH_2$	(CD3OD, 400 MHz): δ = 8,04 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,32 (s, 6H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-1-(fenilmetil)-3,5-piridindicarboni-trilo
294	$-CH_2CH_3$	$-NH_2$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 11,43 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,67 (q, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,18 (t, 3H) ppm	1-etil-4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
295	-Bn	-H	(CD3OD, 400 MHz): δ = 8,13 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 2,22 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1-(fenilmetil)-3,5-piridindicarboni-trilo
296	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	-Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,32 (q, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,33 (t, 3H) ppm	éster etílico del ácido 4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-3,5-diciano-2,6-dimetil-1(4H)-piridinacético

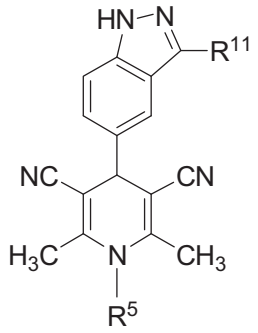
Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
297	$-CH_2CH_2OH$	-Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,57 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,24 (s, 6H) ppm	4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
298	$-CH_3$	-Cl	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,42 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,02 (m, 1H), 0,79 (m, 1H) ppm	4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

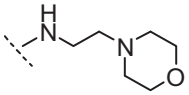
Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
299	$-CH_2CH_2OH$	$-NH_2$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 11,40 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
300	-ciclopropil	-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,04 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,01 (m, 1H), 0,79 (m, 1H) ppm	1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo

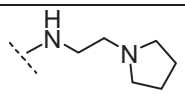
Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
301	-ciclopropilo	$-CH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 7,42 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,02 (m, 1H), 0,79 (m, 1H) ppm	1-ciclopropil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo
302		-H	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 8,06 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,32 (s, 6H) ppm	1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1-(2-propinil)-3,5-piridindicarbonitrilo

Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
303	-ciclopropi-lo	$-NH_2$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 11,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,00 (m, 1H), 0,80 (m, 1H) ppm	4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1-ciclopropil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboni-trilo
306	$-CH_3$	$-CH_3$	(DMSO-D6, 400 MHz): δ = 12,67 (br s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,24 (s,6H) ppm	1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarboni-trilo

Tabla 8



Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
307	-H		(DMSO-D6, 300 MHz): δ = 11,46 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,93 (t, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,40 (parcialmente oscurecido por el solvente, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,05(s,6H) ppm	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo

Cmp N.°	R^5	R^{11}	1H RMN	Nombre
308	-H	$-NHCH_2CH_2NH_2$	(DMSO-D6, 300 MHz): δ=11,38 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,93 (t,1H), 4,34 (s,1H), 3,21 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,01(s,6H) ppm	4-[3-[(2-aminoe-til)amino]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicar-bonitrilo
309	-H		(DMSO-D6, 300 MHz): δ=11,39 (br s,1H), 9,45 (br s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,90 (t, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,32 (parcialmente oscu-recido por el sol-vente,2H), 2,64 (t, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,65 (m,4H) ppm [4H restantes oscureci-dos por solvente]	1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[2-(1-pirrolidi-nil)etil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicar-bonitrilo

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo de fluorescencia de receptor de tirosina quinasa c-MET con resolución temporal homogénea

Se obtuvo el dominio recombinante de c-Met quinasa (aminoácidos 960-1390) en un vector de expresión de baculovirus como proteína de fusión con rótulo His6 N-terminal y se purificó en una columna NiNTA. La enzima purificada obtenida luego se usó en el siguiente ensayo de fluorescencia de c-Met con resolución temporal homogénea (HTRF) a fin de hallar compuestos de la invención y realizar determinaciones de actividad inicial. Específicamente, este ensayo mide la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de un polipéptido heterocopolimérico biotinilado sintetizado al azar compuesto por ácido glutámico y tirosina, con una longitud promedio de 100 aa. El ensayo analiza la cantidad de polipéptido fosforilado producido.

La fosforilación enzimática del polipéptido heterocopolimérico biotinilado se llevó a cabo en una placa negra de 384 cavidades a temperatura ambiente en una mezcla de reacción que contiene 50 mM de HEPES (pH 7,4), 5 mM de $MgCl_2$, 5 mM de $MnCl_2$, 0,01% de Tween-20, y 2 mM de DTT, 300 pM de dominio recombinante de enzima c-MET quinasa humana, 37 nM polipéptido heterocopolimérico biotinilado compuesto por ácido glutámico y tirosina, 20 μM de ATP, 1% de DMSO en ausencia o presencia de un compuesto de la invención. La reacción se

detuvo después de 20 minutos de incubación por la adición de 80 mM de EDTA.

La formación de polipéptido heterocopolimérico biotinilado fosforilado se cuantificó mediante la tecnología de ensayo HTRF con un anticuerpo antifosfotirosina, PT66, conjugado con cripato de europio, mezclado con un conjugado de estreptavidina-XL665. La fosforilación reducida o inhibida de un polipéptido heterocopolimérico biotinilado impide que el anticuerpo antifosfotirosina se fije al péptido, lo cual da por resultado la transferencia de pérdida de energía al conjugado de estreptavidina-XL665.

Según la reacción de fosforilación enzimática en 384 cavidades reseñada con anterioridad, se realizó la detección de polipéptido heterocopolimérico biotinilado fosforilado por dilución de la mezcla de reacción detenida dos veces con 50 mM de HEPES (pH 7,0), 500 mM de KF, 0,1% de BSA, estreptavidina-XL665 (20 nM), y conjugado de anticuerpo antifosfotirosina con cripato PT66 (6,4 ng/cavidad) e incubación durante cuatro horas a temperatura ambiente. Las placas se leyeron en un lector de placas Envision (PerkinElmer Life y Analytical Sciences, Inc., MA) simultáneamente a 620 nm y 665 nm a fin de obtener relaciones de señal de 665 nm/620 nm. Los resultados de transferencia de energía se expresaron como relaciones de señal de 665 nm/620 nm. Los controles negativos eran muestras sin c-MET recombinante o c-MET tratado

con 100 mM de EDTA.

Para la determinación de los valores de IC_{50} de los compuestos particulares de la invención, se usaron ocho diluciones seriadas de las concentraciones del compuesto (en diluciones 1:3,16) en el ensayo. Se corrieron controles sin compuesto de la invención o con un compuesto de referencia en paralelo en la misma placa de ensayo.

Los compuestos de la invención estudiados en este ensayo demostraron la capacidad para inhibir la actividad de c-MET tirosina quinasa con valores de IC_{50} inferiores de 100 μM, con preferencia inferiores a 1 μM.

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo de fluorescencia de receptor de tirosina quinasa c-MET con resolución temporal homogénea (formato alternativo)

Se usó dominio recombinante de quinasa con rótulo His6 N terminal del c-Met humano (aminoácidos 960 - 1390) expresado en células de insecto (SF21) y se purificó por cromatografía de afinidad Ni-NTA y posterior cromatografía de exclusión por tamaño (Superdex 200). De modo alternativo, se puede usar c-Met disponible en comercios de Millipore. Se usó como sustrato de la reacción de quinasa el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (# 61GT0BLC) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nL de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una

placa de microtitulación negra de 384 cavidades de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µL de una solución de cMet en buffer de ensayo [25 mM de Hepes/NaOH pH 7,5, 5 mM de $MgCl_2$, 5 mM de $MnCl_2$, 2 mM de ditiotreitol, 0,1% (v/v) de Tween20 (Sigma), 0,1% (p/v) de albúmina sérica bovina] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C, a fin de permitir la prefijación de los compuestos de prueba a la enzima antes de iniciar la reacción de quinasa. Luego se inició la reacción de quinasa por la adición de 3 µL de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µL es 10 µM) y sustrato (2,27 µg/mL => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/mL [~ 30 nM]) en buffer de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 min a 22°C. La concentración de c-Met en el ensayo se ajustó según la actividad del lote de la enzima y se eligió de manera apropiada para tener un ensayo en el rango lineal; las concentraciones típicas de enzima estaban en el rango de 0,03 nM (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo por adición de 5 µL de una solución de reactivos de detección de HTRF (40 nM de estreptavidina-XLent y 2,4 nM de PT66-Eu-Chelate, un quelato de europio rotulado con anticuerpo antifosfotirosina de Perkin Elmer) en una solución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, 0,2 % (p/v) de albúmina sérica bovina en 50 mM de HEPES/NaOH pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C a fin de permitir la fijación del péptido biotinilado fosforilado a la estreptavidina-XLent y el quelato PT66-Eu. Luego se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato PT66-Eu a la estreptavidina-XLent. En consecuencia, se midió la emisión de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo Rubistar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente se analizaron los compuestos de prueba en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el mismo rango de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM; las diluciones seriadas se prepararon antes del ensayo al nivel de soluciones madre concentradas 100 veces con diluciones seriadas 1:3), por duplicado para cada concentración, y se calcularon los valores de IC_{50} para un ajuste de 4 parámetros mediante un software propio.

Los compuestos de la invención analizados en este ensayo demostraron la capacidad para inhibir la actividad de c-

Met tirosina quinasa con valores de IC_{50} inferiores a 10 μM, con preferencia inferiores a 1 μM.

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

Ensayos de autofosforilación de c-Met celular

A fin de determinar directamente la actividad celular de los inhibidores, se determinó el perfil de los compuestos por su capacidad para inhibir la autofosforilación de c-Met tirosina quinasa en formatos Western y ELISA. Para el ensayo Western, se plaquearon células de carcinoma de pulmón A549 o células de glioblastoma U373 en F12 de Ham con 10% de FBS en placas de 6 cavidades a 2,2 x 10^5 células por cavidad. Las células se incubaron en atmósfera húmeda de 95% de aire y 5% de CO_2 durante la noche. Al día siguiente, las células se lavaron 2x con PBS y el medio se reemplazó con F12 de Ham sin suero. Después de 48 horas, se trataron las células con compuesto durante dos horas. Antes de la incubación, se disolvieron los compuestos en 100% de DMSO y se añadieron a las células hasta una concentración final de DMSO del 1%. Luego se añadió HGF a las células hasta una concentración final de 20 ng/mL durante 10 minutos. Las células luego se lisaron en buffer de muestra de gel que contenía 1 mM de NaF, 200 μM de NaOV y 2,5% de μ-mercaptoetanol. Los lisados luego se sometieron a SDS-PAGE y trasferencia electroforética a membrana de nitrocelulosa. Las membranas obtenidas luego se sondaron con antisuero específico fosfo-c-Met (Upstate

anti-phospho-c-Met 1234,1235; Cat# 07-211) diluido 1:5000 en 2% leche-PBST y se incubaron durante la noche a 4 °C con agitación. Al día siguiente, las membranas se lavaron 4x con agua a temperatura ambiente y se incubaron con anticuerpo secundario (Amersham anti-rabbit cat# NA934V) diluido 1:5000 en 2% leche-PBST. Después de dos horas de incubación a temperatura ambiente, las membranas se lavaron 1x con PBST y 5x con agua. Finalmente, las membranas se procesaron con un kit Pierce Dura o Femto de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Para el análisis de la autofosforilación de c-Met por ELISA, los lisados tratados de manera similar a la anterior se procesaron mediante un kit de ELISA para c-Met fosfoespecífico de Biosource International (cat#KH00281) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y mediante el uso de antisuero provisto en el kit. Las placas de ELISA se leyeron a 450 nM. En general, el ensayo de ELISA tuvo mejores resultados cuando se usaron células de carcinoma de pulmón A549, debido a los mayores niveles de fosfo-c-Met en esta línea celular, respecto de U373.

Los compuestos de la invención estudiados en este ensayo demostraron la capacidad de inhibir la autofosforilación de c-Met celular con valores de IC_{50} inferiores a 20 μM y con preferencia inferiores a 1 μM.

También será aparente para el especialista en la técni-

ca que la autofosforilación de c-Met celular también se puede evaluar mediante otros formatos de ensayo, tales como, por ejemplo, un ensayo de Meso Scale (ensayos, kits, reactivos y apoyo técnico disponible de Meso Scale Discovery, 9238 Gaiter Road, Gaitersburg, Maryland 20877, Estados Unidos).

EJEMPLO BIOLÓGICO 4

Ensayos celulares de señales corriente abajo

A fin de verificar la actividad celular de los compuestos identificados en el análisis de alto rendimiento descrito con anterioridad, se examinó la inhibición de los eventos de señales corriente abajo respecto del receptor c-Met. Se halló que el aparato de transducción de la señal c-Met activada inducía la actividad del promotor c-Fos. Luego se desarrolló un ensayo para medir el efecto de HGF sobre la transcripción de c-Fos mediante RT-PCR de tiempo real en presencia y ausencia de pequeñas moléculas inhibidoras de c-Met. Este ensayo permite una cuantificación mucho más precisa que el ensayo Western descrito con anterioridad y demostró ser algo más sensible que el ensayo ELISA. En consecuencia, si bien todos los compuestos dieron un perfil que asegura la inhibición cualitativa de la actividad celular de c-Met quinasa, se confió en el ensayo de activación de la transcripción de c-Fos como una estimación más exacta del IC_{50} celular del compuesto. En forma breve, se sembraron células U373 de glioblastoma a $5x10^4$ células/cavidad en una

placa de 24 cavidades y se incubaron durante la noche en medio de cultivo que comprende MEM, 10% de FBS, 2 mM de glutamina, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales y 1 mM de piruvato de sodio a 37 °C en atmósfera húmeda de 95% de aire y con 5% de CO_2. Luego, las células se preincubaron con compuesto durante dos horas en medio sin suero que comprende F12 de Ham, 2 mM de glutamina, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales y 1 mM de piruvato de sodio. Los compuestos usados para el tratamiento se diluyeron con incrementos log en 100% de DMSO y 15 μL de la solución resultante se añadieron a 1,5 mL del medio de incubación SF. Tras la preincubación con el compuesto, las células se trataron con HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) durante 30 minutos hasta una concentración final de 10 ng/mL por triplicado. En ausencia de inhibidor, dicho tratamiento dio por resultado un incremento de 40 veces en la transcripción de c-Fos. Después de incubación con HGF, se aisló ARN de las células mediante el uso de mRNA Catcher Kit™ de Invitrogen. Luego se cuantificaron los niveles de mARN de c-Fos mRNA mediante el uso de un termociclador PCR de Stratagene (MX3000P) y los reactivos de Applied Biosystems (Taqman 2x universal PCR master mix cat# 58004002-01; MuLV reverse transcriptase cat#N808-0018; y RNase inhibitor cat#N808-0119). Los cebadores y los juegos de sondas específicas para c-Fos también se adquirieron de Applied Biosystems (cat# Hs99999,140_m1). A fin de normali-

zar la cantidad de mARN de entrada, se determinó el nivel de GAPDH en cada muestra mediante un equipo de sondas de cebadores de Applied Biosystems (cat# Hs99999905_m1).

Los compuestos de la invención estudiados en el rpesente ensayo demostraron la capacidad para inhibir la inducción mediada por HGFde la transcripción de c-Fos con valores de IC_{50} inferiores a 20 μM y con preferencia inferiores a 1 μM. Las determinaciones finales de IC_{50} tenían una pendiente de Hill de entre 0,5 y 3,5.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS 5

Ensayos de eficacia celular

Se usaron dos ensayos de eficacia celular para la determinación de perfiles de compuesto: la proliferación en plástico y crecimiento independiente de anclaje en agar blando. Estos ensayos se emplearon como medida final del efecto de los compuestos sobre un fenotipo celular que sería directamente relevante para el perfil final deseado de actividad del compuesto: la inhibición del crecimiento del tumor.

Para el ensayo de proliferación se usaron células de carcinoma gástrico MKN45. Estas células tienen c-Met con actividad constitutiva, y los inhibidores activos contra la quinasa tenían un profundo efecto sobre la proliferación de estas células. Para el ensayo se plaquearon células en F12 sin suero en una densidad de 15.000 células/cavidad en pla-

cas de 96 cavidades recubiertas por colágeno IV (BD Biocoat #354429). Las células luego se incubaron en atmósfera húmeda de 95% de aire y 5% de CO_2 durante 30 horas. Los compuestos de la invención luego se diluyeron en 100% de DMSO y se añadieron a las células por cuadruplicado, con una concentración final de DMSO del 1%. Las células con los compuestos de prueba se volvieron al incubador durante la noche. Al día siguiente, las células se procesaron para la incorporación de BrdU mediante un kit colorimétrico de proliferación celular por ELISA BrdU (Roche #11-647-229-001). La solución de rotulado BrdU se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se incubó con las células durante seis horas. Luego se extrajo la solución de rotulado y las placas se secaron a 60 °C durante una hora. Luego se agregó a las placas el sustrato provisto por el fabricante y se incubaron durante 30 min. Luego se leyeron las placas a 370 nM.

Los compuestos de la invención estudiados con este ensayo demostraron la capacidad para inhibir la proliferación de células MKN45 con valores de IC_{50} inferiores a 20 μM y con preferencia inferiores a 1 μM.

Para el ensayo en agar blando se usaron células U373 de glioblastoma. Cuando se cultivaron en el medio de agar blando mencionado más adelante, estas células no formaron colonias, a menos que se añadiera HGF. En consecuencia, este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir la

formación de colonias mediada por HGF. Para realizar este ensayo, brevemente, se equilibró agar fundido al 3% a 48 °C y luego se mezcló hasta una concentración final de 0,5% de agar con medio SF, compuesto por F12 de Ham, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales y 1 mM de piruvato de sodio. Se añadió suero fetal bovino hasta una concentración final de 5%. La solución obtenida se añadió a placas de 35-mm y se dejó solidificar. Luego se equilibró una alícuota de agar fundido al 3% a 42 °C y se añadió a medio SF con 5% de suero fetal bovino hasta una concentración final de 0,3 % de agar. La capa superior de agar obtenida se mantuvo a 42 °C hasta que finalmente se añadieron las células. Para preparar el inóculo celular se tripsinizaron células U373 y se lavaron 2 veces con PBS.

Las células luego se pasaron suavemente a través de una aguja de jeringa calibre 18 para eliminar cualquier cúmulo de células adherentes. Las células luego se resuspendieron en medio SF nuevo hasta una concentración final de $1,25x10^5$ mL. Luego se añadió un volumen igual de la suspensión celular a 0,5 mL de la capa superior de agar. Las células luego se trataron con y sin HGF hasta una concentración final de 20 ng/mL de HGF. Además, se añadieron diversas concentraciones de inhibidores de c-Met a esta solución. La mezcla resultante luego se añadió a las placas de agar preparadas previamente y se dejó solidificar. Las placas luego se incu-

baron a 37 °C en atmósfera húmeda de 95% de aire y 5% de CO_2. Cada siete días se prepararon alícuotas adicionales de las capas superiores como anteriormente, sin células, para completar el compuesto y HGF. Después de tres semanas, se tiñeron las colonias obtenidas con 0,5% Nitro azul de tetrazolio y luego se cuantificó mediante un Bio Rad gel imager.

Los compuestos de la invención estudiados en este ensayo demostraron la capacidad para inhibir la formación de colonias de U373 inducida por HGF con valores de IC_{50} inferiores a 20 μM y con preferencia inferiores a 1 μM.

EJEMPLO BIOLÓGICO 6

Ensayo farmacodinámico in vivo y eficacia de inhibidor de c-Met en ratones hembra desnudos portadores de tumores de carcinoma gástrico s.c. MKN-45

A fin de demostrar que los compuestos de la invención eran eficaces contra cáncer gástrico humano, se estudió su eficacia en un modelo de xenoinjerto animal de tumor MKN-45.

Los animales usados en este análisis eran ratones atímicos hembra (nu/nu) (Simonsen, Gilroy, CA) de 6-8 semanas a quienes se implantó un pequeño fragmento (~5mm^3) por inserción s.c. de una aguja de trocar. Inicialmente se creó una colonia de ratones huésped por inyección s.c. de 5x10^6 células de cultivo de tejido de MKN-45 recién tripsinazas (de American Type Culture Collection, Manassas, VA) y se transfirieron en forma seriada in vivo con no más de pasajes. To-

dos los experimentos animales se realizaron de acuerdo con los estándares de AALAC nacionales e internacionales y fueron aprobados por Berlex (Richmond, CA) IACUC (Comisión institucional de cuidado y uso de animales). Se estimó el volumen del tumor mediante la medición con un calibre de dos diámetros perpendiculares y calculado por la fórmula [(L x W x W) ÷ 2] = V (en donde W = ancho, L = longitud y V = volumen). Se midió el peso corporal del animal al menos dos veces por semana y se informó como porcentaje de pérdida o ganancia de peso corporal por comparación con el día en que comenzó la dosificación. Cualquier muerte de un animal se registró como "relacionada con el compuesto" o "no relacionada con el compuesto" por observación subjetiva de un técnico en animales. Los animales se identificaron por inserción s.c. de un transponder (BMDS, Seaford, DE) que permitía la transferencia electrónica de las mediciones del peso corporal y las mediciones del calibre directamente a un archivo de Excel. Al final del estudio, los animales fueron anestesiados con 2-4% de isoflurano, se extrajo sangre por punción cardiaca, y los tumores se extrajeron, pesaron y congelaron en nitrógeno líquido.

Para la administración, los compuestos de la invención se disolvieron en solución fisiológica/PEG400 (60%/40%) a 10 mg/mL inmediatamente antes del uso y se aplicaron p.o. (per os) mediante una aguja de cebadura oral descartable (Popper

& Sons, Inc., New Hyde Park, NY) dos veces por día (BID) en un volumen de dosis de 5 mL/kg (125 μL, suponiendo un peso corporal promedio de 25 g por ratón). La dosificación comenzó 2-3 semanas después de la implantación de trocar, cuando el volumen promedio de los tumores de los grupos (N=20) era de ~300 mm^3 y se continuó hasta el final del estudio.

Para medir la concentración de los compuestos de la invención en plasma, se recogió sangre del corazón en tubos separadores de plasma microcontenedores con heparina de litio (Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), se centrifugó a 5.000 rpm durante 10 minutos a 4°C, y el plasma se guardó a -80°C. Además, también se determinó la concentración del compuesto en homogenados de los tumores. Para este análisis se descongelaron los tumores por agregado de un exceso de tres veces (300. μL para cada 100 mg de peso húmedo) de 1% de Triton X-100 y se homogeneizó primero en un homogeneizador de tejido Omni con sondas descartables (Omni International, Marietta, GA) y luego en una máquina agitadora FastPrep Bio101 (Savant) (Q-biogen Inc, Carlsbad, CA). Se analizó la concentración de compuesto en plasma o el homogenado total de tumor por LC/MS/MS (API 3000, Applied Biosystems, Foster City, CA) en una columna de C18A (Varian Polaris) en un gradiente de 10%-80% de agua a acetonitrilo (en 0,1% de ácido fórmico), tras la precipitación de la proteína por adición 4:1 de acetonitrilo en 0,1% de ácido fórmico.

Para el análisis farmacodinámico de la fosforilación de c-Met in vivo en animales tratados con el compuesto, se descongelaron tumores aislados por adición de un exceso de 5 veces de buffer de extracción [T-PER (Pierce, Rockford, IL), 5 mM de vanadato de sodio (Aldrich), inhibidores de proteasa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), y 1 mM de PMSF (Sigma, St Louis, MO)] y se homogeneizó primero en un homogeneizador de tejido Omni con sondas descartables (Omni International, Marietta, GA), luego en una máquina agitadora FastPrep Bio101 (Savant) (Q-biogen Inc, Carlsbad, CA). El sobrenadante de la centrifugación a 10.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C se almacenó a -80 °C. Se midió la concentración de proteína mediante análisis de BCA (Pierce, Rockford, IL) y se leyó a 562 nm en un lector de placa Versamax (Molecular Devices, Carlsbad, CA). Se cuantificó la cantidad total de c-Met y fosfo-c-Met por el kit de ELISA c-Met[pYpYpY1230/1234/1235] fosfo ELISA kit y el kit de ELISA de c-Met total ELISA (BioSource Intl., Camarillo, CA; Invitrogen, Carlsbad, CA).

También será aparente para el especialista en la técnica que la autofosforilación celular de c-Met también se puede evaluar mediante el uso de otros formatos de ensayo tales como, por ejemplo, un ensayo de escala Meso (ensayos, kits, reactivos y apoyo técnico disponible de Meso Scale Discovery, 9238 Gaiter Road, Gaitersburg, Maryland 20877, Estados

Unidos).

A fin de ilustrar mejor la utilidad de los compuestos de la presente invención, la Tabla 7 siguiente presenta la actividad biológica de ejemplos representativos de acuerdo con los ensayos descritos en el Ensayo Biológico 1 y/o el Ensayo Biológico 2.

Clave:

"+++" = IC_{50} medio del Ejemplo Biológico 1 y/o el Ejemplo Biológico 2 es inferior a 100 nM;

"++" = IC_{50} medio del Ejemplo Biológico 1 y/o el Ejemplo Biológico 2 es inferior a 500 nM pero superior a 100 nM;

"+" = IC_{50} medio del Ejemplo Biológico 1 y/o el Ejemplo Biológico 2 es inferior a 2,5 µM pero superior a 500 nM.

Comp. N.°	Actividad biológica en el Ejemplo biológico 1 y/o 2
10	++
12	+
17	+
21	++
22	++
23	+
26	++
27	+
32	++
34	+
38	+

Comp. N.°	Actividad biológica en el Ejemplo biológico 1 y/o 2
43	+++
45	+
47	+
51	++
57	+
58	++
60	+
61	++
62	+
63	++
65	++
66	++
68	++
72	++
76	++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+
84	++
85	+
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
91	+++
92	++
93	+++

Comp. N.°	Actividad biológica en el Ejemplo biológico 1 y/o 2
94,2	+++
95	+++
99,1	+++
99,2	+++
103,1	+++
103,2	+++
105	+++
106,1	+++
110	++
111	+++
114,1	+++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+++
123	+
124	+++
125	+++
127	+
128	+++
129	+++
130	+
131	+
133	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++

Comp. N.°	Actividad biológica en el Ejemplo biológico 1 y/o 2
139	+++
140	+++
141	+
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+
155	+++
156	+++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
163	+++
164	+++
165.1	+++
166	+++
167.1	+++
168	+++
169	+

Comp. N.°	Actividad biológica en el Ejemplo biológico 1 y/o 2
170	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+
177	+++
178	+++
189	+
190	++
191	++
192	+++
204	+++
219	+++
229	++
230	++
232	+
233	+
234	++
235	++
236	++
238	+
239	+
240	+
246	++
249	+++
250	+++
251	+

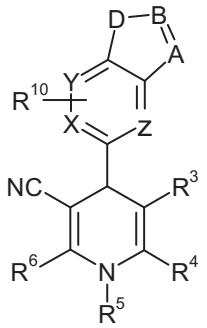
Comp. N.°	Actividad biológica en el Ejemplo biológico 1 y/o 2
252	+++
253	+++
255	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+++
261	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++
270	+++
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++
275	+++
276	+++
278	+++
280	+++
281	+++
282	+++
284	+
288	+++
289	+++

Comp. N.°	Actividad biológica en el Ejemplo biológico 1 y/o 2
290	+++
292	+++
293	+++
294	+++
297	+++
298	+++
299	+++
301	+++
302	+++
304	+++
306	+++
307	+++
308	+++
309	+++

Mientras la presente invención se describió con preferentemente a sus formas de realización específicas, los especialistas en la técnica deben entender que se pueden hacer varios cambios y que los equivalentes se pueden sustituir sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden efectuar varias modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición objeto, proceso, etapa o etapas de proceso, al objeto, espíritu y alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1 Compuestos, CARACTERIZADO porque tiene la fórmula I-3



I-3

en donde,

A, B son, de modo independiente entre sí, C–R^{11} o N;

D es N–R^{12}, O o S;

X, Y y Z son, de modo independiente entre sí, C–R^{11} o N;

R^3 es ciano;

R^4 es haloalquilo C_{1-12}, R^7, R^7–aminocicloalquilo C_3-C_{10}, R^7–aminocicloalquenilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{19}, heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre , –(CH2)mNR8R9 o –C(=O)OR^8;

R^5 es hidrógeno, aralquilo opcionalmente sustituido de fórmula –RaRb, donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rb es uno o varios radicales arilo C_6-C_{19}, hidroxialquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, R7, –C(=O)OR8, –CH_2C(=O)NR8R9 o –$(CH_2)_m$NR^{8}R^9;

o

R^4 y R^5 forman juntos un puente de alquileno C_1-C_{12};

R^6 es alquilo C_1–C_3 o amino;

R^7 es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido de la fórmula –RaRe donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Re es un radical cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido de la fórmula –RaRf donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rf es un radical heterociclilo de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo C_6-C_{19} opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido de fórmula –RaRb, donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rb es uno o varios radicales arilo C_6-C_{19}, heteroarilo opcionalmente sustituido de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heteroaralquilo de la fórmula –RaRg donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rg es un radical heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en ni-

trógeno, oxígeno y azufre;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

R^{10} es hidrógeno, hidroxi, halo, amino, $-C(=O)OR^8$, $-CH(=NOR^8)$, $-NR^8R^9$, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{19} opcionalmente sustituido;

R^{11} en cada instancia es, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido de la fórmula –RaRe donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Re es un radical cicloalquilo C_3-C_{10}, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-CH(=NOR^8)$, $-NHC(=O)R^7$, $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHC(=O)OR^7$, $-NHR^7$, $-N=CHR^7$, arilo C_6-C_{19} opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido de fórmula –RaRb, donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rb es uno o varios radicales arilo C_6-C_{19}, heteroarilo opcionalmente sustituido de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heteroaralquilo opcionalmente sustituido de la fórmula –RaRg donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rg es un radical heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxí-

geno y azufre, heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, o heterociclilalquilo de la fórmula –RaRf donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rf es un radical heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido de la fórmula –RaRe donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Re es un radical cicloalquilo C_3-C_{10}, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, arilo C_6-C_{19} opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido de fórmula –RaRb, donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rb es uno o varios radicales arilo C_6-C_{19}, heteroarilo opcionalmente sustituido de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heteroaralquilo opcionalmente sustituido de la fórmula –RaRg donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rg es un radical heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos selec-

cionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido de la fórmula –RaRf donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rf es un radical heterociclilo de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

R^{15} en cada instancia es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_{12}, haloalquilo C_{1-12}, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquilalquilo de la fórmula –RaRe donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Re es un radical cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{19}, aralquilo de fórmula –RaRb, donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rb es uno o varios radicales arilo C_6-C_{19}, heterociclilo de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heterociclilalquilo de la fórmula –RaRf donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rf es un radical heterociclilo de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroáto-

mos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre o heteroarilalquilo de la fórmula –RaRg donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rg es un radical heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido;

R^{16} en cada instancia es, de modo independiente, un enlace directo o una cadena de alquileno C_1-C_{12} o alquenileno C_2-C_{12} lineal o ramificada, donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno y alquenileno antes mencionados cuando son opcionalmente substituidos, puede ser substituidos por halo, ciano, nitro, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (donde t es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2) o $-S(=O)_tN(R^{15})2$ (donde t es 1 ó 2);

y donde cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo antes mencionados cuando son opcionalmente substituidos, pueden ser substituidos por al-

quilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, halo, haloalquilo C_1-C_{12}, haloalquenilo C_2-C_{12}, ciano, nitro, arilo C_6-C_{19}, aralquilo de la fórmula –RaRb, donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rb es uno o varios radicales arilo C_6-C_{19}, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquilalquilo de la fórmula –RaRe donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Re es un radical cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heterociclilalquilo de la fórmula –RaRf donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rf es un radical heterociclilo 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, heteroarilalquilo de la fórmula –RaRg donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rg es un radical heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})2$, –

R^{16}-N(R^{15})S(=O)$_t$$R^{15}$ (donde t es 1 ó 2), -R^{16}-S(=O)$_t$OR^{15} (donde t es 1 ó 2), -R^{16}-S(=O)$_p$$R^{15}$ (donde p es 0, 1 ó 2), y -R^{16}-S(=O)$_t$N(R^{15})$_2$ (donde t es 1 ó 2);

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2 Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque

A es C-R^{11},

B es N,

D es N-R^{12},

X, Y y Z son, de modo independiente entre sí, C-R^{11} o N, en donde al menos dos de X, Y y Z son C-R^{11}.

3 Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO porque

A es C-R^{11},

B es N,

D es N-R^{12},

X, Y y Z son, de modo independiente entre sí, C-R^{11}.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque C-R^{11} es un grupo CH.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque D es un grupo NH.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque

R^4 es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicli-lalquilo de la fórmula -RaRf donde Ra es un radical alquilo

C_1-C_{12} y Rf es un radical heterociclilo de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo C_6-C_{19} o heteroarilo de 3 de 18 miembros que comprenden de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, todos ellos opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^4 son alquilo C_1–C_3, fenilo o piridilo.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^4 es metilo.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^5 es hidrógeno, alquilo C_1–C_3 opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1, heterociclilalquilo de la fórmula –RaRf donde Ra es un radical alquilo C_1-C_{12} y Rf es un radical heterociclilo de 3 a 18 miembros que consiste en 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1, cicloalquilo C_3-C_{10} o bencilo.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o bencilo.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^5 es metilo o hidrógeno.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^4 y R^5 forman juntos un puente de alquileno C_1-C_{12}.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^6 es alquilo C_1-C_3.

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^6 es metilo.

15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque ellos son:

80 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

81 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

82 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

83 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

84 1,4-dihidro-4-[3-(3-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

85 éster metílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico;

86 ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxílico;

87 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(3-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

88 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(2-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

89 N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-acetamida;

91 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(3-piridinilamino)metil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

92 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-amino-5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-1-carboxílico;

93 1,4-dihidro-4-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

94,1 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo,

95 4-(3-amino-1-benzoil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo

99,2 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;

103,2 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indazol-3-carboxamida;

105 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(fenilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

106,2 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico;

110 4-[3-amino-1-(metoxi-3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-

il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

111 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[4-(1-piperaziindazol-nil)fenil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

114,2 dimetilamida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico;

118 1,4-dihidro-4-[3-[(2-hidroxietil)amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

119 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[(2-hidroxietil)amino]-1H-indazol-1-carboxílico;

120 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(3-piridinilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

121 4-[3-(etilamino)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

123 éste metílico del ácido [4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]fenil]-carbámico;

124 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida;

125 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida;

127 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[(4-nitrofenil)me-

til]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

128 4-[3-[[(4-aminofenil)metil]amino]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

129 N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-benzamida;

130 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

131 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-1-piperidincarboxílico;

133 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[(4-piperidinilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

135 éster metílico del ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-benzoico;

136 ácido 4-[[[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]amino]metil]-benzoico;

137 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

138 4-[3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-

piridindicarbonitrilo;

139 4-[3-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

140 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

141 N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-2-(dietilamino)-acetamida;

142 4-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

143 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;

144 1,4-dihidro-4-[3-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

145 4-(3-formil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

147 N-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-N'-metil-urea;

148 4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

149 1,4-dihidro-4-[3-[(E)-(hidroxiimino)metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

150 1,4-dihidro-4-[3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

151 4-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-

3,5-piridindicarbonitrilo;

152 1,4-dihidro-4-[3-[4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]fenil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

153 4-[3-amino-1-[(4-aminofenil)metil]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

155 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[4-[5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-indazol-3-il]fenil]-1-piperazincarboxílico;

156 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-morfolinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

157 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[1-(4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

158 4-(3-acetil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

159 1,4-dihidro-4-[3-[(E)-(metoxiimino)metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

160 1,4-dihidro-4-[3-[(1E)-1-(hidroxiimino)etil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

163 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[[4-(4-morfolinil)fenil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

164 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1-piperazinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

165,2 2,6-dimetil-4-[3-(4-propil-piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo;

166 1,4-dihidro-4-[3-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]metil]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

167,2 éster etílico del ácido 4-[5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;

168 1,4-dihidro-4-[3-[[[4-[(3-hidroxi-1-pirrolidi-nil)carbonil]fenil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

169 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

170 1,4-dihidro-4-[3-(1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

172 1,4-dihidro-4-[3-[[[4-[(2-hidroxietil)metil-amino]fenil]metil]amino]-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

173 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

174 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

175 1,4-dihidro-4-[3-(3-isoxazolil)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

176 1,4-dihidro-4-(3-hidroxi-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

177 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(5-oxazolil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

178 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(2-tienil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

204 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

249 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2-metil-6-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo;

250 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarbonitrilo;

251 éster fenilmetílico del ácido 3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-1-piperidincarboxílico;

252 2-(3-aminofenil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

253 N-[3-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]fenil]-acetamida;

255 2-(2-aminoetil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

261 4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-benzamida;

264 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-(4-clorofenil)-1,4-

dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

265 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

266 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

267 2-(2-furanil)-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

268 éster etílico del ácido 3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridincarboxílico;

269 2,6-dietil-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

270 1,4-dihidro-2-(4-cloropirid-3-il)-6-metil-4-(1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

271 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-6'-(4-morfolinil)-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

272 2-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

273 1,4-dihidro-6'-[(2-hidroxietil)metilamino]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

274 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-6'-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-[2,3'-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

275 6'-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,3'-bipiridin]-3,5-

dicarbonitrilo;

276 2’-cloro-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4’-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

278 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2’-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-[2,4’-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

280 1,4-dihidro-2’-[(2-hidroxietil)metilamino]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-[2,4’-bipiridin]-3,5-dicarbonitrilo;

281 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-(2,5-dimetil-3-furanil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

282 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2-metil-6-(2-metil-3-furanil)-3,5-piridindicarbonitrilo;

288 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

289 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

290 éster etílico del ácido 3,5-diciano-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1(4H)-piridinacético;

292 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

293 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-1-(fenilmetil)-3,5-piridindicarbonitrilo;

294 1-etil-4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2,6-

dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

297 4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

298 4-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

299 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

301 1-ciclopropil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

302 1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1-(2-propinil)-3,5-piridindicarbonitrilo;

304 6,7,8,9-tetrahidro-2-(1H-indazol-5-il)-4-metil-2H-quinolizin-1,3-dicarbonitrilo;

16. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque ellos son:

94,2 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-(4-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo, sal de ácido acético;

99,1 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piri-dinil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, sal TFA;

103,1 5-(3,5-diciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridinil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indazol-3-carboxamida, sal TFA;

106,1 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico, sal TFA;

114,1 dimetilamida del ácido 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico, sal TFA;

161 4-[3-(etilamino)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo, monoclorhidrato;

165,1 2,6-dimetil-4-[3-(4-propil-piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo, sal TFA;

167,1 éster etílico del ácido 4-[5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1H-indazol-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico, sal TFA;

257 éster metílico del ácido 4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-benzoico;

258 1,4-dihidro-2-[4-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-3,5-piridindicarbonitrilo;

259 4-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2-metil-6-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo;

260 ácido 4-[3,5-diciano-1,4-dihidro-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]-benzoico;

306 1,4-dihidro-1,2,6-trimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-piridindicarbonitrilo;

307 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo;

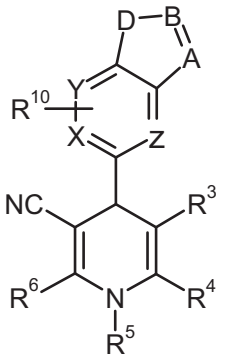
308 4-[3-[(2-aminoetil)amino]-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbonitrilo;

309 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-1H-indazol-5-il]-3,5-piridindicarbonitrilo.

310 1-(2-metoxi-etil)-2,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo

311 4-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarbonitrilo.

17. Proceso para preparar compuestos de la fórmula **I-3**

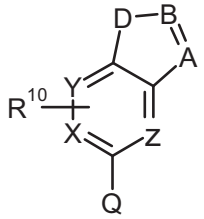


I-3

en donde

A, D, B, X, Y, Z, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^{10} son como se definieron para la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque comprende las siguientes etapas:

(a) convertir los compuestos de la fórmula III



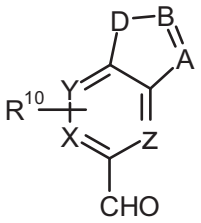
III

en donde

Q es hidrógeno, halo, $-CH_2OH$, ciano o $-CO_2R^{13}$;

R^{13} es hidrógeno, alquilo C1-4 o bencilo;

en los compuestos intermediarios de la fórmula IIa,



IIa

mediante las siguiente etapas:

si Q es hidrógeno, el intermediario de la fórmula **IIa** se prepara por metalación, por una reacción de desprotonación con una base como diisopropilamida de litio, seguido de neutralización del intermediario organometálico con una fuente de formilo apropiado como DMF o un formiato de alquilo apropiado, como formiato de etilo;o

si Q es halo, el intermediario de la fórmula **IIa** se prepara por reacción de intercambio de halógeno-metal, seguido de neutralización del intermediario organometálico con una fuente de formilo apropiada como DMF o un formiato de alquilo apropiado, como formiato de alquilo, o de modo alternativo, por medio de una reacción de formilación mediada por un complejo metálico como ser, $PdCl_2(PPh_3)_2$, en presencia de monóxido de carbono y una sal de formiato apropiada, como formiato de sodio;o

si Q es $-CH_2OH$, se emplea una reacción de oxidación apropiada usando un agente de oxidación apropiado, tales como MnO_2, PCC o complejo de SO_3-piridina; o

si Q es ciano o $-CO_2R^{13}$, se emplear una reacción de reducción usando un agente de reducción como DIBAL-H, en un solvente apropiado, como THF, a baja temperatura, tales como -100°C a 0 C; y

(b) convertir los compuestos IIa obtenidos en la etapa (a) en compuestos de la fórmula I-3.

18. Compuestos de fórmula II-a útiles en el proceso de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque ellos son

3-(4-piridinil)-1H-indazol-5-carboxaldehído;

3-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-5-carboxaldehído;

5-formil-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;

3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-carboxaldehído;

1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxaldehído;

3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído;

éster metílico del ácido 5-formil-1H-indazol-3-carboxílico;

4-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído.

19. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.