

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 288**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2004 E 04792805 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1679308**

54 Título: **Novedoso derivado de imidazol**

30 Prioridad:

15.10.2003 JP 2003354917
20.08.2004 JP 2004270561

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

22.10.2013

73 Titular/es:

UBE INDUSTRIES, LTD. (100.0%)
1978-96, Oaza Kogushi Ube-Shi
Yamaguchi, JP

72 Inventor/es:

HAGIHARA, MASAHIKO;
KOMORI, KEN-ICHI;
SUNAMOTO, HIDETOSHI;
NISHIDA, HIROSHI;
MATSUGI, TAKESHI;
NAKAJIMA, TADASHI;
HATANO, MASAKAZU;
KIDO, KAZUTAKA y
HARA, HIDEAKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 426 288 T3

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

DESCRIPCIÓN

Novedoso derivado de imidazol

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un novedoso derivado de imidazol o a una sal del mismo útil como compuesto farmacéutico. El derivado de imidazol de acuerdo con la presente invención tiene una acción inhibitoria de la quinasa Rho y es útil como agente de tratamiento para enfermedades en las que está implicada la quinasa Rho tales como enfermedades oculares entre las que se incluye el glaucoma.

Antecedente de la invención

Rho, una proteína pequeña que se une a la molécula de GTP, se activa mediante señales procedentes de diferentes receptores de la membrana. La Rho activada funciona mediante una transducción de la señal de la quinasa Rho y una transducción de la señal de la actomiosina, como un interruptor molecular de diferentes fenómenos celulares tales como la contracción de músculos lisos, cambios morfológicos en las células, movimiento celular, división celular, adhesión intercelular, agregación plaquetaria, agregación leucocitaria, infiltración y aumento de células cancerosas.

También es sabido que dichos fenómenos celulares participan intensamente en enfermedades tales como hipertensión, angina de pecho, asma, trastorno de la circulación periférica, parto prematuro, arteriosclerosis, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, SIDA, fertilización e implantación del óvulo fecundado, osteoporosis, perturbación de la función cerebral, disfunción gastrointestinal producida por bacterias, glaucoma y retinopatía.

De acuerdo con ello, se cree que cuando Rho se inhibe, es posible la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades anteriormente citadas en las que Rho participa.

Por otra parte, también es conocido que cuando la quinasa Rho, que se encuentra corriente abajo de la transducción de la señal mediada por Rho, se inhibe, se pueden suprimir varios fenómenos celulares producidos por Rho.

De esta manera, se cree que los compuestos que inhiben la quinasa Rho son agentes eficaces para tratar o prevenir las enfermedades anteriormente citadas en las que Rho participa, tales como la hipertensión, angina de pecho, asma, trastorno de la circulación periférica, parto prematuro, arteriosclerosis, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, SIDA, fertilización e implantación del óvulo fecundado, osteoporosis, perturbación de la función cerebral, disfunción gastrointestinal producida por bacterias, glaucoma y retinopatía (documento WO 98/06433).

Un inhibidor de la quinasa Rho se define habitualmente como un inhibidor de la serina/treonina quinasa activado como resultado de la activación de Rho. El inhibidor de la quinasa Rho incluye compuestos que inhiben proteínas que tienen actividad de serina/treonina quinasa tales como ROK α (ROCK-II), ROK β (ROCK-I, p160ROCK) y otras.

Los ejemplos de inhibidores de la quinasa Rho conocidos son los derivados de amida dados a conocer en el documento WO 98/06433; los derivados de isoquinolina sulfonilo dados a conocer en el documento WO 97/23222, Nature 389, 990-994 (1997) y en el documento WO 99/64011; los derivados de aminas heterocíclicas dados a conocer en el documento WO 01/56988; los derivados de indazol dados a conocer en el documento WO 02/100833; y los derivados de quinazolina dados a conocer en los documentos WO 02/076976 y WO 02/076977.

También se ha dado a conocer en los documentos WO 00/09162 y WO 00/57914 que un inhibidor de la quinasa Rho es útil como agente de tratamiento para el glaucoma.

Sin embargo, en ninguno de los documentos anteriormente citados, se encuentra una divulgación específica del derivado de indazol de acuerdo con la presente invención.

Divulgación de la invención

Es un tema muy interesante crear novedosos derivados de indazol que sean útiles como compuestos farmacéuticos y encontrar nuevas acciones farmacológicas de dichos derivados.

Para resolver el tema anterior, los presentes inventores han realizado estudios sintéticos de novedosos derivados de indazol y han tenido éxito en la creación de muchos compuestos novedosos.

Además, cuando se ha investigado de diferentes maneras la utilidad de los derivados de indazol de la presente invención, se ha descubierto que los presentes derivados de indazol tienen una acción inhibitoria de la quinasa Rho y son útiles como agentes de tratamiento para enfermedades en las que está implicada la quinasa Rho.

Además, para verificar la aplicación de los presentes derivados de indazol a enfermedades específicas en las que está implicada la quinasa Rho, también se estudió la acción reductora de la presión intraocular de los presentes derivados de indazol. Como resultado, se ha descubierto que los presentes derivados de indazol tienen una excelente acción reductora de la presión intraocular y son útiles como agentes de tratamiento para enfermedades oculares tales como el glaucoma, y de este modo se ha logrado la presente invención.

De esta manera, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una sal del mismo (a partir de ahora en el presente documento, este se va a denominar como "el compuesto de la presente invención" salvo que se indique otra cosa), y también a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención. En particular, la presente invención se refiere a un inhibidor de la quinasa Rho que comprende el compuesto de la presente invención como el principio activo, y además a un agente de tratamiento para enfermedades oculares tales como el glaucoma.

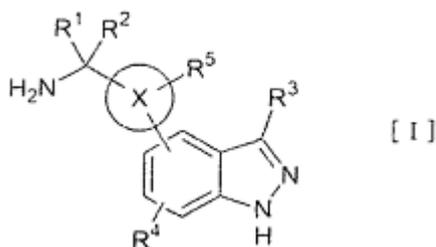
El compuesto de la presente invención tiene las propiedades estructurales químicas que se muestran en los siguientes puntos 1) a 4).

- 1) Un anillo de indazol como cadena principal.
- 2) Un anillo X que está directamente unido al anillo de indazol.
- 3) Un anillo X tiene un grupo alquilo o grupo cicloalquilo aminosustituido.
- 4) En el anterior 3), el grupo amino está ubicado en la posición 1 del grupo alquilo o grupo cicloalquilo.

Cada una de las características estructurales químicas de los puntos 1) a 4) como tales y/o en una combinación de las mismas son/es importante(s) para conseguir la acción inhibitoria de la quinasa Rho del compuesto de la presente invención.

Adicionalmente, además de los puntos 1) a 4) anteriormente citados, el compuesto de la presente invención donde

- 5) el átomo de carbono en el que se ha introducido el grupo amino del punto 3) anterior no es un átomo de carbono asimétrico, presenta una acción inhibitoria de la quinasa Rho especialmente buena.



[En la fórmula, un anillo X es un anillo de piridina;
 R^1 y R^2 son, iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;
 R^1 y R^2 se pueden unir para formar un anillo de cicloalcano no sustituido;
 R^3 y R^4 son como se han definido en la reivindicación 1;
 R^5 es un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno;
 y, a partir de ahora en el presente documento, tienen los mismos significados].

La presente invención proporciona un novedoso derivado de imidazol o una sal del mismo que es útil como compuesto farmacéutico. En particular, el compuesto de la presente invención muestra una excelente acción inhibitoria de la quinasa Rho y es útil como agente de tratamiento para enfermedades en las que está implicada la quinasa Rho tales como enfermedades oculares entre las que se incluye el glaucoma.

45 Breve descripción del dibujo

La Fig. 1 es un gráfico que muestra los cambios en la presión intraocular en cada grupo de administración con el paso del tiempo. La presión intraocular se muestra por el cambio de presión desde la presión intraocular inicial. □ muestra el grupo al que se administró el compuesto de ensayo 1, y o muestra un grupo de control.

50 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Cada uno de los anillos, átomos o grupos que se han descrito en la presente memoria descriptiva se ilustrará ahora en detalle como figura a continuación en el presente documento.

"Un grupo cicloalcano" es un grupo cicloalcano que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

"Un heterociclo monocíclico" es un heterociclo monocíclico saturado o insaturado que tiene uno o más heteroátomo(s) seleccionados entre átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo.

5 Ejemplos concretos de los heterociclos monocíclicos saturados que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo son por ejemplo, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, triazolidina, piperidina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, piperazina, homopiperidina y homopiperazina; los que tienen un átomo de oxígeno en el anillo tales como tetrahydrofurano y tetrahydropirano; los que tienen un átomo de azufre en el anillo tales como tetrahydrotiofeno y tetrahydrotiopirano; los que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo tales como oxazolidina, isoxazolidina y morfolina; y los que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo tales como tiazolidina, isotiazolidina y tiomorfolina.

15 Ejemplos concretos de los heterociclos monocíclicos insaturados que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo son por ejemplo, dihidropirrol, pirrol, dihidropirazol, pirazol, dihidroimidazol, imidazol, dihidrotriazol, triazol, tetrahidropiridina, dihidropiridina, piridina, tetrahidropiridazina, dihidropiridazina, piridazina, tetrahidropirimidina, dihidropirimidina, pirimidina, tetrahidropirazina, dihidropirazina y pirazina; los que tienen un átomo de oxígeno en el anillo tales como dihydrofurano, furano, dihydropirano y pirano; los que tienen un átomo de azufre en el anillo tales como dihydrotiofeno, tiofeno, dihydrotiopirano y tiopirano; los que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo tales como dihydrooxazol, oxazol, dihydroisoxazol, isoxazol, dihydrooxazina y oxazina; y los que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo tales como dihydrotiazol, tiazol, dihydroisotiazol, isotiazol, dihydrotiazina y tiazina.

"Átomo de halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

25 "Alquilo" es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo e isopentilo.

30 "Alcoxilo" es un alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi e isopentoxi.

35 "Alqueniloxi" es un alqueniloxi lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomo(s) de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen viniloxi, aliloxi, 1-propeniloxi, 3-buteniloxi, 3-penteniloxi, 4-hexeniloxi, 5-hepteniloxi, 7-octeniloxi y 1-metilviniloxi.

"Cicloalquiloxi" es un cicloalquiloxi que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

40 "Arioxi" es un hidrocarbonoxi monocíclico, o un hidrocarbonoxi dicíclico o tricíclico fusionado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen fenoxi, naftiloxi, antriloxi y fenantriloxi.

"Alquenilo" es un alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, 3-butenilo, 3-pentenilo, 4-hexenilo, 5-heptenilo, 7-octenilo y 1-metilvinilo.

45 "Cicloalquilo" es un cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

50 "Ariilo" es un hidrocarburo monocíclico, o un hidrocarburo bicíclico o tricíclico fusionado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

"Éster de grupo carboxilo" es un grupo éster que comprende un resto de grupo carboxilo con un alcohol alquílico, alcohol arílico, etc. Los ejemplos específicos del alcohol alquílico son metanol, etanol, propanol y butanol y los ejemplos específicos del alcohol arílicos son fenol y naftol.

55 "Amida de grupo carboxilo" es una amida que comprende un resto de grupo carboxilo con amonio, amina primaria o secundaria, etc. La amina puede ser tanto una alquilamina como una arilamina, y los ejemplos específicos de la alquilamina son metilamina, etilamina, etilmetilamina, dimetilamina, dietilamina y diexilamina, mientras que los ejemplos específicos de la arilamina son anilina, naftilamina, metilfenilamina, etilfenilamina y difenilamina.

60 "Alquilamino" es un monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilamino, etilamino, etil metilamino, dimetilamino, dietilamino y dihexilamino.

65 "Grupo alquilo sustituido" es un grupo alquilo que tiene uno o más grupo(s) seleccionados de átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido con un átomo de halógeno, grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, grupo carboxi o un éster o una amida del mismo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo arilamino, grupo nitro, grupo ciano, grupo hidroxiamino, grupo alcoxiimino y grupo

ariloxiimino como sustituyente(s).

5 "Grupo alcoxi sustituido" es un grupo alcoxi que tiene uno o más grupo(s) seleccionados de átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido con un átomo de halógeno, grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, grupo carboxi o un éster o una amida del mismo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo arilamino, grupo nitro, grupo ciano, grupo hidroxiiimino, grupo alcoxiimino y grupo ariloxiimino como sustituyente(s).

10 "Grupo ariloxi sustituido" es un grupo ariloxi que tiene uno o más grupo(s) seleccionados de átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo alquilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo carboxi o un éster o una amida del mismo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo arilamino, grupo nitro y grupo ciano como sustituyente(s).

15 "Grupo cicloalquilo sustituido" es un grupo cicloalquilo que tiene uno o más grupo(s) seleccionados de átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo alquilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo carboxi o un éster o una amida del mismo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo arilamino, grupo nitro y grupo ciano como sustituyente(s).

20 "Grupo arilo sustituido" es un grupo arilo que tiene uno o más grupo(s) seleccionados de átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo alquilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo carboxi o un éster o una amida del mismo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo arilamino, grupo nitro, grupo ciano, grupo hidroxiiimino, grupo alcoxiimino y grupo ariloxiimino como sustituyente(s).

25 "Grupo alquilamino sustituido" es un grupo alquilamino cuyo resto alquilo tiene uno o más grupo(s) seleccionados de átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido con un átomo de halógeno, grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, grupo carboxi o un éster o una amida del mismo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo arilamino, grupo nitro y grupo ciano como sustituyente(s).

30 "Grupo arilamino sustituido" es un grupo arilamino cuyo resto arilo tiene uno o más grupo(s) seleccionados de átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo alquilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo carboxi o un éster o una amida del mismo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo arilamino, grupo nitro y grupo ciano como sustituyente(s).

35 Cuando el compuesto de la presente invención tiene un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilamino o grupo arilamino libre como sustituyente, dicho grupo puede estar protegido por un grupo protector.

40 Ejemplos de grupos protectores de un grupo hidroxilo libre son aquellos que se han utilizado de forma habitual como grupos protectores del grupo hidroxilo libre incluyen un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo alquenilo no sustituido tal como un grupo metoximetilo, grupo bencilo, grupo tritilo, grupo 4-metoxifenilmetilo, grupo benciloximetilo, grupo metilo y grupo alilo; un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido tal como el grupo 3-bromotetrahidropiraniilo, grupo tetrahidropiraniilo y grupo tetrahidrofuranilo; un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo trifluoroacetilo, grupo acetilo, grupo 4-clorobenzoilo y grupo benzoilo; un grupo alquiloaloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueniloaloxicarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo benciloxicarbonilo, grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo, grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo isobutoxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo viniloxicarbonilo, grupo aliloxicarbonilo, grupo 4-nitrofeniloxicarbonilo y grupo feniloxicarbonilo; y un grupo sililo sustituido tal como un grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo terc-butildimetilsililo y grupo terc-butildifenilsililo.

50 Los ejemplos de grupo protector para el grupo amino, grupo alquilamino o grupo arilamino libre son aquellos que se han utilizado habitualmente como grupos protectores del grupo amino, grupo alquilamino o grupo arilamino libre incluyendo un grupo alquilo sustituido o un grupo alquenilo no sustituido tal como un grupo bencilo, grupo tritilo, grupo difenilmetilo, grupo (4-metoxifenil)difenilmetilo y grupo alilo; grupo hidrocarbonilo es grupo formilo; un grupo alquiloaloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo carbonilo heterocíclico o no sustituido tal como un grupo tricloroacetilo, grupo trifluoroacetilo, grupo acetilo, grupo 4-clorobenzoilo, grupo benzoilo y grupo picolinilo; un grupo alquiloaloxicarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo difenilmetoxicarbonilo, grupo metoxicarbonilo, grupo isobutoxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo 3-nitrofenoxicarbonilo y grupo fenoxicarbonilo; y un grupo alquilsulfonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo bencilsulfonilo, grupo toilsulfonilo, grupo metilsulfonilo, grupo 4-clorofenilsulfonilo, grupo 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo y grupo fenilsulfonilo.

65 El átomo de nitrógeno del anillo de indazol del compuesto de la presente invención se puede proteger mediante un grupo protector.

Ejemplos de grupos protectores de un átomo de nitrógeno del anillo de indazol son aquellos que se han utilizado de forma habitual como grupos protectores del átomo de nitrógeno del anillo de indazol incluyendo un grupo alquilo sustituido o un grupo alquenilo no sustituido tal como un grupo bencilo, grupo tritilo, grupo difenilmetilo, grupo (4-metoxifenil)difenilmetilo y grupo alilo; grupo hidrocarbonilo es grupo formilo; un grupo alquilocarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo alrilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo carbonilo heterocíclico o no sustituido tal como un grupo tricloroacetilo, grupo trifluoroacetilo, grupo acetilo, grupo 4-clorobenzoilo, grupo benzoilo y grupo picolinilo; un grupo alquilooxicarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo difenilmetoxicarbonilo, grupo metoxicarbonilo, grupo isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, grupo fenoxicarbonilo y grupo 3-nitrofenoxicarbonilo; y un grupo alquilsulfonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo bencilsulfonilo, grupo tolilsulfonilo, grupo metilsulfonilo, grupo 4-clorofenilsulfonilo, grupo 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo y grupo fenilsulfonilo.

Con respecto a la "sal" del compuesto de la presente invención, no existe una limitación concreta siempre que se trate de una sal farmacéuticamente aceptable y sus ejemplos son una sal con un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; una sal con un ácido orgánico tal como el ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido láctico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético; una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio y potasio; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; y una sal cuaternaria con amonio y yoduro de metilo.

En los "grupos plurales" de la presente invención, dichos grupos pueden ser iguales o diferentes. Incidentalmente, el átomo de halógeno, el átomo de hidrógeno y el heterociclo monocíclico también quedan incluidos en el "grupo".

Cuando existen isómeros geométricos tal como el isómero sin/anti y un isómero óptico del compuesto de la presente invención, dicho isómero también queda incluido en el alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención también puede estar en forma de un hidrato o un solvato.

Los ejemplos preferidos del compuesto de la presente invención definidos como anteriormente en la fórmula [I] en los que el grupo alcoxi sustituido, grupo alquilo sustituido, grupo alquenilo sustituido y/o grupo arilo sustituidos anteriormente mencionados son (es) aquello(s) (que) están sustituidos con uno o más grupo(s) seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alcoxi no sustituido, un grupo arilo no sustituido, un grupo hidroximino y un grupo alcoximino no sustituido, o una sal de los mismos.

Los ejemplos especialmente preferidos de la fórmula [I] son los siguientes compuestos de la fórmula [I] o una sal de los mismos.

- i) un anillo X es un anillo de piridina;
- ii) R^1 y R^2 son átomo de hidrógeno, grupo metilo o grupo etilo;
- iii) R^1 y R^2 se pueden unir para formar un anillo de ciclopentano;
- iv) R^3 es un átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, grupo hidroximinometilo, grupo 1-metilvinilo, grupo carboxilo, grupo metoxicarbonilo, grupo aminocarbonilo, grupo amino o grupo ciano;
- v) R^4 es un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propiloxi, grupo n-butiloxi, grupo isopropiloxi, grupo difluorometoxi, grupo 2-fluoroetoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, grupo aliloxi, grupo ciclopropiloxi, grupo ciclopropilmetiloxi, grupo etilo, grupo vinilo, grupo hidroximetilo, grupo 1-hidroxietilo, grupo 2-hidroxietilo, grupo ciclopropilo, grupo amino, grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo nitro, grupo ciano, anillo de pirrolidina, anillo de pirrol, anillo de pirazol, anillo de oxazol, anillo de isooxazol, anillo de piperidina, anillo de piridina o morfolina; y
- vi) R^5 es un átomo de cloro o un átomo de hidrógeno.

Tal como se ha mencionado ya anteriormente en el presente documento, el compuesto de la presente invención tiene las propiedades estructurales químicas que se muestran en los siguientes puntos 1) a 4) y, además, dichas propiedades estructurales químicas que se muestran en los siguientes puntos 1) a 4) y/o combinación de las mismas son/es muy importante para mostrar la acción inhibidora del compuesto de la presente invención para la quinasa Rho.

- 1) Un anillo de indazol como cadena principal.
- 2) Un anillo X que está directamente unido al anillo de indazol.
- 3) Un anillo X tiene un grupo alquilo o grupo cicloalquilo aminosustituido.
- 4) En el anterior 3), el grupo amino está ubicado en la posición 1 del grupo alquilo o grupo cicloalquilo.

En particular, además de los puntos 1) a 4), el compuesto de la presente invención donde

- 5) el átomo de carbono en el que se ha introducido el grupo amino del punto 3) anterior no es un átomo de carbono asimétrico, presenta una acción inhibidora de la quinasa Rho especialmente buena y el compuesto de

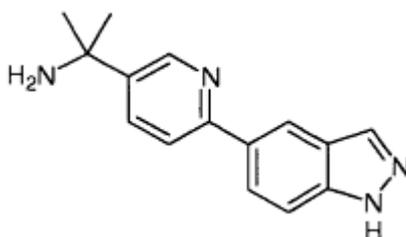
la presente invención que tiene dicha estructura química es más preferido.

Además, el compuesto de la presente invención donde el anillo X está directamente unido a la posición 5 del anillo de indazol presenta una actividad inhibidora de la quinasa Rho mucho mayor y el compuesto de la presente invención donde el anillo X está ubicado en dicha posición es aún más preferido.

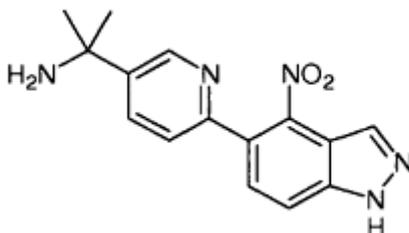
Incidentalmente, el compuesto de la presente invención en el que el grupo alquilo o el grupo cicloalquilo en el que se ha introducido el grupo amino como se ha mencionado en el punto 3) está unido a la posición 5 del anillo de piridina presenta una acción inhibidora de la quinasa Rho mucho más intensa y el compuesto de la presente invención donde el anillo X está ubicado en dicha posición es especialmente preferido.

Los ejemplos especialmente preferidos del compuesto de la presente invención son los compuestos que se mostrarán a continuación o una sal de los mismos. Incidentalmente, en las fórmulas químicas estructurales, Me es grupo metilo, Et es grupo etilo, Bn es grupo bencilo y Ac es grupo acetilo, salvo que se indique otra cosa.

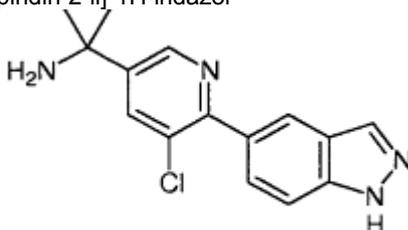
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-1H-indazol



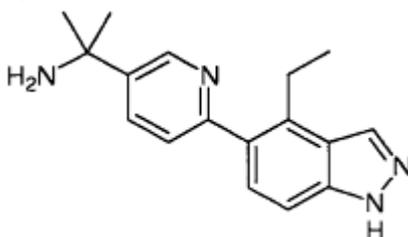
- 5-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-3-carboxy-1H-
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-nitro-1H-indazol



- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)-3-cloropiridin-2-il]-1H-indazol

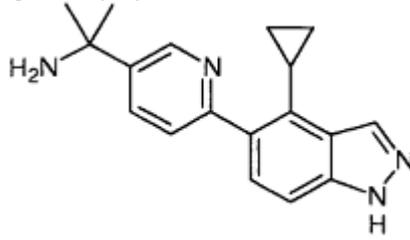


- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-etil-1H-indazol

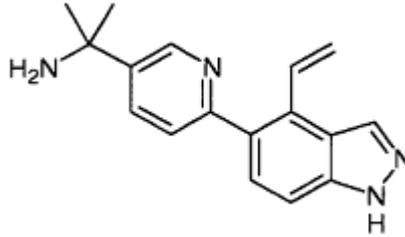


25

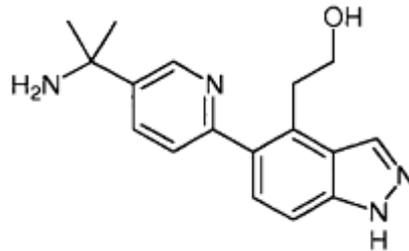
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropil-1H-indazol



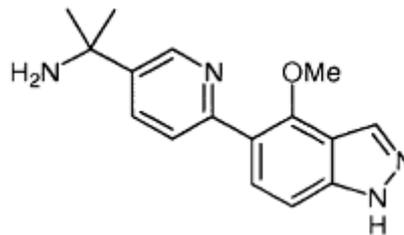
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-vinil-1H-indazol



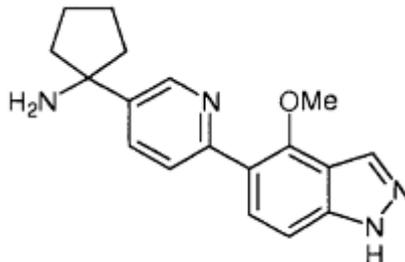
- 5 • 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-(2-hidroxietyl)-1H-indazol



- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-metoksi-1H-indazol

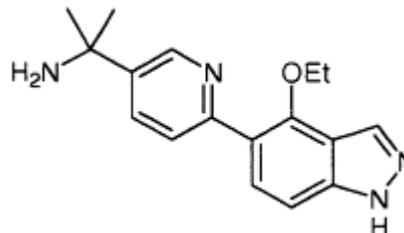


- 5-[5-(1-Aminociclopentil)piridin-2-il]-4-metoksi-1H-indazol

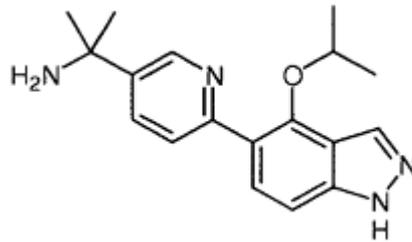


10

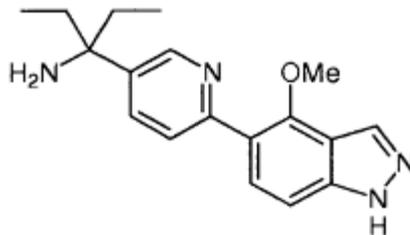
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-etoksi-1H-indazol



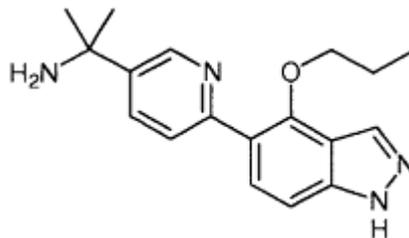
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-isopropoksi-1H-indazol



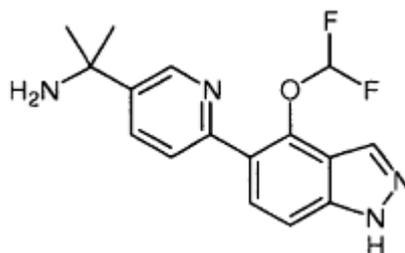
- 5-[5-(1-Amino-1-etilpropil)piridin-2-il]-4-metoksi-1H-indazol



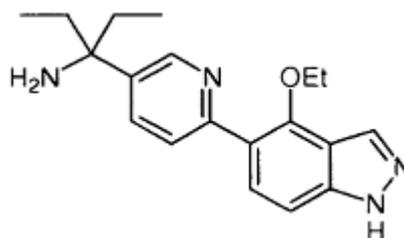
- 5
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-n-propoksi-1H-indazol



- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-difluorometoksi-1H-indazol

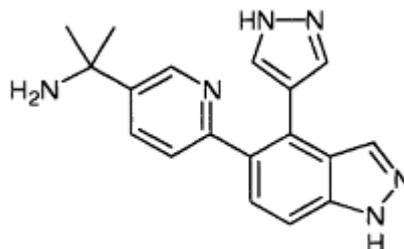


- 5-[5-(1-Amino-1-etilpropil)piridin-2-il]-4-etoksi-1H-indazol

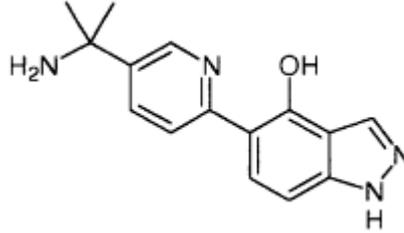


10

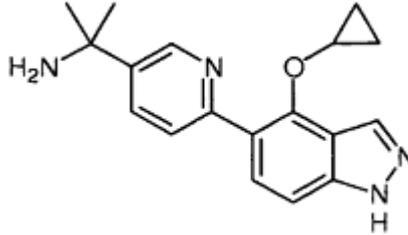
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-(pirazol-4-il)-1H-indazol



- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-hidroxi-1H-indazol

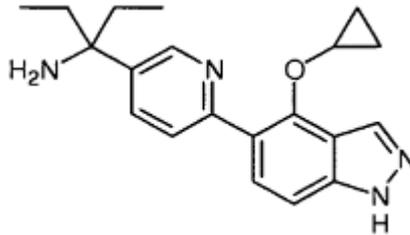


- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropiloxi-1H-indazol

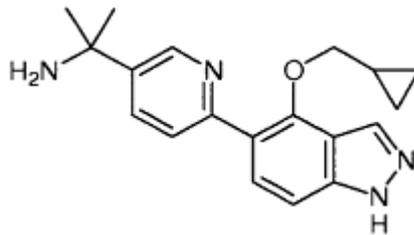


5

- 5-[5-(1-Amino-1-etilpropil)piridin-2-il]-4-ciclopropiloxi-1H-indazol



- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropilmetiloxi-1H-indazol

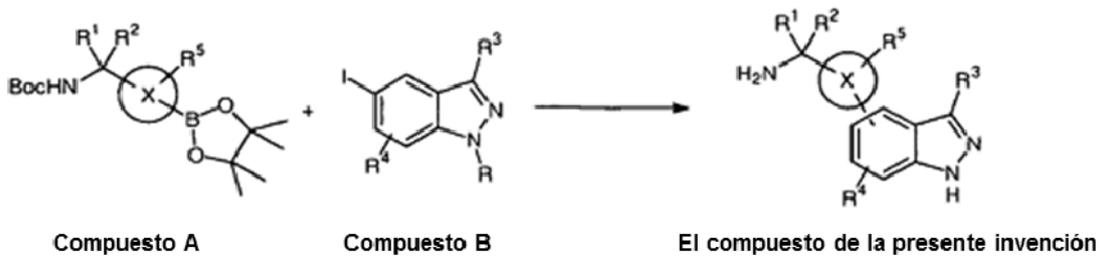


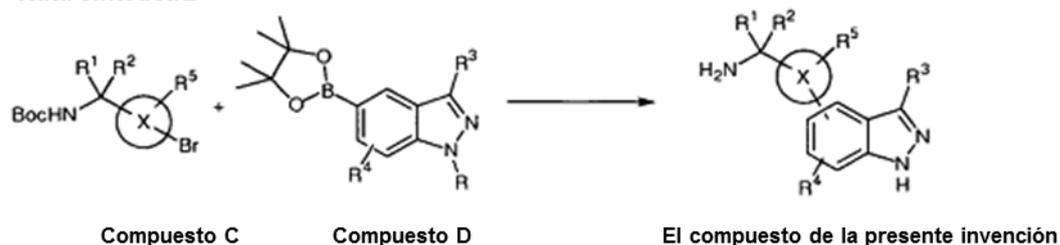
10

El procedimiento representativo para la producción del compuesto de la presente invención se mostrará a continuación. Incidentalmente, el procedimiento específico para la producción de cada uno de los compuestos de la presente invención se ilustra detalladamente en el epígrafe "Ejemplos de producción" en los Ejemplos, que se mencionarán más adelante.

15

Ruta sintética 1



Ruta sintética 2

Ruta sintética 1 o ruta sintética 2: El compuesto A está sometido a una reacción de acoplamiento con el compuesto B, o bien, el compuesto C está sometido a una reacción de acoplamiento con el compuesto D, en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador metálico y/o un catalizador básico, mediante lo cual se puede producir el compuesto de la presente invención.

Cuando se utiliza un grupo protector para la comodidad de la producción en el procedimiento de producción anteriormente mencionado, el grupo protector se puede eliminar mediante un método habitualmente utilizado tras la reacción.

Con respecto al sustituyente o sustituyentes en el anillo X y/o el anillo de indazol, el sustituyente o sustituyentes deseados se pueden introducir en su estado inicial o también es aceptable que, una vez que la cadena principal básica se ha fabricado por el método anteriormente mencionado, el sustituyente o sustituyentes deseados se pueden introducir en la cadena principal básica mediante oxidación, reducción, alquilación, esterificación, amidación, oximación, reacción de deshidratación, reacción de desprotección, acetilación, hidrólisis, trifilación, reacción de acoplamiento, reacción de ciclación y/o un método sintético habitualmente utilizado en el que se combinan las reacciones anteriormente mencionadas.

Con respecto a un procedimiento para la producción de los compuestos intermedios sintéticos del compuesto de la presente invención, estos se ilustrarán en detalle en el epígrafe "Ejemplos de producción" en los Ejemplos que se mencionarán más adelante.

Para encontrar la utilidad del compuesto de la presente invención, se evaluó la actividad inhibitoria de la quinasa Rho del compuesto de la presente invención. Los detalles del mismo se ilustrarán en el epígrafe "Ensayo farmacológico (ensayo para evaluar la actividad inhibitoria de la quinasa Rho)" en los Ejemplos que se mencionarán más adelante. La evaluación de la actividad inhibitoria de la quinasa Rho del compuesto de la presente invención se llevó a cabo de acuerdo con los métodos mencionados en J. Biol. Chem., 274, 32418 (1999) por Kaibuchi, y col., y mencionados en el manual de instrucciones para su uso incluido en el ROCK II activado comercial [Upstate Biotechnology, N° de catálogo 14-338 (5 unidades/50 µl)]. Como resultado, se ha encontrado que el compuesto de la presente invención tiene una excelente acción inhibitoria de la quinasa Rho y que es muy útil como agente de tratamiento para enfermedades en las que está implicada la quinasa Rho.

Además, para verificar la aplicación del compuesto de la presente invención a enfermedades específicas en las que está implicada la quinasa Rho, también se estudió la acción reductora de la presión intraocular del compuesto de la presente invención. Los detalles del mismo se ilustrarán en el epígrafe "Ensayo farmacológico (ensayo para medir la reducción de la presión intraocular)" en los Ejemplos que se mencionarán más adelante. Se ha descubierto que, cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía tópica en el ojo de macacos (*Macaca fascicularis*) (sexo: varón; comprendiendo un grupo de 2 a 6 monos), el compuesto de la presente invención mostró una excelente acción reductora de la presión intraocular, y también es útil como agente de tratamiento para enfermedades oculares tales como glaucoma.

Tal como se ha mencionado ya anteriormente, se sabe que la quinasa Rho participa intensamente en enfermedades tales como hipertensión, angina de pecho, asma, trastorno de la circulación periférica, parto prematuro, arteriosclerosis, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, SIDA, fertilización e implantación del óvulo fecundado, osteoporosis, perturbación de la función cerebral, disfunción gastrointestinal producida por bacterias, glaucoma y retinopatía. De acuerdo con ello, la expectativa de que el compuesto de la presente invención pueda ser un agente de tratamiento para enfermedades en las que está implicada la quinasa Rho.

Un inhibidor de la quinasa Rho de la presente invención significa un compuesto que inhibe una serina/treonina quinasa que se activa como resultado de la activación de Rho.

Los ejemplos de glaucoma en la presente invención son glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma con tensión normal, glaucoma por hipersecreción, hipertensión ocular, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma de ángulo cerrado crónico, glaucoma de mecanismo combinado, glaucoma inducido por esteroides, glaucoma inducido por amiloide, glaucoma neovascular, glaucoma neoplásico, glaucoma capsular y síndrome del iris plateau.

El compuesto de la presente invención se puede administrar tanto por vía oral como parenteral. Ejemplos de formas farmacéuticas son comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, inyecciones y colirios, y se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas combinando las técnicas habitualmente conocidas.

- 5 Por ejemplo, se pueden fabricar preparaciones para uso oral tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos que se pueden preparar combinando el compuesto de la presente invención junto con, si es necesario, excipientes tales como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, carbonato de calcio e hidrogenofosfato de calcio; lubricantes tales como ácido esteárico, estearato de magnesio y talco; aglutinantes tales como almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona, agentes desintegrantes como carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa con un grado de sustitución bajo y citrato de calcio; agentes de revestimiento tales como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol y resina de silicona; estabilizantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo y alcohol bencílico; y un agente correctivo tal como edulcorante, agente agrio y aromatizante.
- 10
- 15 Las preparaciones parenterales tales como inyecciones y colirios se pueden preparar combinando el compuesto de la presente invención junto con, si es necesario, agentes de isotonicidad tales como glicerol, propilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sorbitol y manitol; tampones tales como ácido fosfórico, fosfato, ácido cítrico, ácido acético glacial, ácido E- aminocaproico y trometamol; agentes de ajuste del pH tales como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio; agentes solubilizantes o dispersantes tales como polysorbate 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60, macrogol 4000, lecitina de soja purificada y polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol; polímeros de tipo celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; espesante tal como poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona; estabilizante tal como ácido edético y edetato de sodio; conservantes o antisépticos habitualmente utilizados tales como ácido sórbico, sorbato de potasio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo y clorobutanol; y agentes calmantes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y lidocaína.
- 20
- 25

En el caso de inyecciones y colirios, se desea que el pH se ajuste a de 4,0 a 8,0 y que la relación de presión osmótica esté ajustada a aproximadamente 1,0.

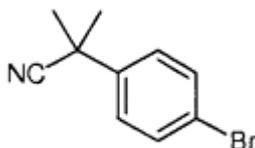
- 30 La dosis de compuesto de la presente invención se puede seleccionar adecuadamente dependiendo del síntoma, edad, forma farmacéutica, etc. Por ejemplo, en el caso de preparaciones orales, se pueden administrar habitualmente de 0,01 a 1.000 mg por día, preferentemente de 1 a 100 mg por día una vez al día o dividiendo la dosis en varias veces al día. En el caso de colirios, habitualmente aquellos que tienen una concentración de 0,0001% a 10% (p/v), preferentemente de 0,01% a 5% (p/v) se pueden administrar una vez al día o dividiendo la dosis en varias veces al día.
- 35

- Los ejemplos de producción de los compuestos de la presente invención (Ejemplos 1 a 31) y de los compuestos intermedios sintéticos (Ejemplos de referencia 1 a 48), ejemplos de preparaciones farmacéuticas y resultados de ensayos farmacológicos se muestran a continuación en el presente documento. Incidentalmente, dichos ejemplos son para la mejor comprensión de la presente invención y no están previstos para limitar el alcance de la presente invención. Los valores de R_f en las propiedades físicas de los Ejemplos se indican para los datos medidos mediante cromatografía en capa fina (utilizando placas TLC Plate Silica Gel 60 F₂₅₄ (nombre comercial) fabricadas por Merck) y, en las fórmulas químicas estructurales, Me significa grupo metilo, Bn significa grupo bencilo, Ac significa grupo acetilo, Boc significa grupo terc-butoxicarbonilo, Tf significa grupo trifluorometanosulfonilo, TBS significa grupo terc-butildimetilsililo y THP significa grupo tetrahidropiraniolo, salvo que se indique otra cosa.
- 40
- 45

[Ejemplos de producción]

- 50 (Ejemplo de referencia 1)

Síntesis de 1-bromo-4-(1-ciano-1-metiletil)benzeno (compuesto de referencia 1-1)



- 55 Hidruro de sodio (una dispersión al 60% en aceite mineral) (45 g, 1.100 mmol) se añadió en porciones a 0° C, en una corriente de argón con agitación a una disolución de 100 g (510 mmol) de 4-bromofenilacetoniitrilo en 1.500 ml de N,N-dimetilformamida. A continuación, se añadieron gota a gota 95 ml (1.500 mmol) de yoduro de metilo al anterior a 0°C con agitación seguido por agitación a 10°C durante 1 hora.
- 60

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se añadió lentamente a 900 g de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, a continuación se añadieron al anterior 500 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 2.000 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 110 g del compuesto del título como una sustancia oleosa

5 de color marrón oscuro. (Rendimiento: 96%).

Valor Rf: 0,78 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 224, 226 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,71 (s, 6H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H)

10 Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 1-2 a 1-5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 1-1.

2-Bromo-5-(1-ciano-1-metiletil)piridina (compuesto de referencia 1-2)

15 Valor Rf: 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 225, 227 ($M^+ + 1$)

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 2243

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,76 (s, 6H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H)

20

5-(1-Ciano-1-metiletil)-2,3-dicloropiridina (compuesto de referencia 1-3)

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 2239

Espectro de masas (CI, m/z): 215 ($M^+ + 1$)

25 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,77 (s, 6H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

2-Bromo-5-(1-cianociclopropil)piridina (compuesto de referencia 1-4)

Propiedad: sustancia oleosa incolora Valor Rf: 0,60 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

30 Espectro de masas (CI, m/z): 251, 253 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,90-2,20 (m, 6H), 2,40-2,60 (m, 2H), 7,51 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,3 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 8,47 (dd, J1 = 2,7 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H)

2-Bromo-5-(1-ciano-1-etilpropil)piridina (compuesto de referencia 1-5)

35

Valor Rf: 0,85 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 253, 255 ($M^+ + 1$)

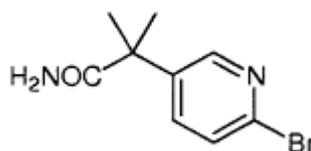
Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,95 (dd, J1 = 7,3 Hz, J2 = 7,3 Hz, 6H), 1,91 (dq, J1 = 14,2 Hz, J2 = 7,3 Hz, 2H), 2,12 (dq, J1 = 14,2 Hz, J2 = 7,3 Hz, 2H), 7,52 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 0,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J1 = 2,7 Hz, J2 = 0,8 Hz, 1H)

40

(Ejemplo de referencia 2)

Síntesis de 5-(1-aminocarbonil-1-metiletil)-2-bromopiridina (compuesto de referencia 2-1)

45



Una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% (9,60 ml, 93,3 mmol) y 1,86 g (13,5 mmol) de carbonato de potasio se añadieron, a 0° C, a una disolución de 1,50 g (6,66 mmol) de 2-bromo-5-(1-ciano-1-metiletil)piridina (compuesto de referencia 1-4) en 15 ml de dimetil sulfóxido y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después de esto, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó en un baño de agua durante 2 horas.

50

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 200 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 500 ml de 1,2-dicloroetano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para dar 1,63 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: cuantitativo).

55

Valor Rf: 0,17 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 243, 245 ($M^+ + 1$)

60 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,61 (s, 6H), 5,36 (brs, 2H), 7,47 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,59 (dd,

J1 = 8,3 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J1 = 2,7 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto de referencia 2-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 2-1.

5 5-(1-aminocarbonil-1-metiletil)-2,3-dicloropiridina (compuesto de referencia 2-2)

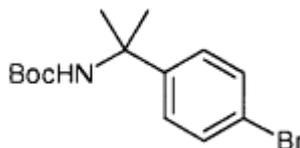
Valor Rf: 0,38 (cloroformo : metanol = 97:3 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 233 ($M^+ + 1$)

10 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,62 (s, 6H), 5,50 (brs, 2H), 7,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 3)

15 Síntesis de 1-bromo-4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)benceno (compuesto de referencia 3-1)



20 En una corriente de argón, se añadieron 260 g (600 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno a temperatura ambiente con agitación, a una disolución de 99 g (410 mmol) de 4-(1-aminocarbonil-1-metiletil)-1-bromobenceno (compuesto de referencia 2-1) en 1.000 ml de terc-butanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos en condiciones de calentamiento a temperatura de reflujo. Después de esto, se añadieron al anterior 100 ml (1.200 mmol) de piridina, y la mezcla se agitó durante 1 hora en condiciones de calentamiento a temperatura de reflujo.

25 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se concentró a vacío, se añadieron 500 g de una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% en peso al residuo resultante, y la mezcla se extrajo con 2.000 ml de tolueno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadió n-hexano (200 ml) y el sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó con 400 ml de n-hexano frío para dar 77 g del compuesto del título como un polvo de color marrón claro (rendimiento: 60%).

30 Punto de fusión: 92 a 93°C

Valor Rf: 0,56 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 313, 315 (M^+).

35 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (brs, 9H), 1,59 (s, 6H), 4,90 (brs, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 2H)

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 3-2 a 3-5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 3-1.

40 2-Bromo-5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridina (compuesto de referencia 3-2)

Punto de fusión: 100 a 103 °C

Valor Rf: 0,53 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 315, 317 ($M^+ + 1$)

45 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,37 (brs, 9H), 1,61 (s, 6H), 4,95 (brs, 1H), 7,41 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, J1 = 2,7 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H)

5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)-2,3-dicloropiridina (compuesto de referencia 3-3)

50 Valor Rf: 0,86 (n-hexano : acetato de etilo = 3:2 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 305 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,37 (brs, 9H), 1,62 (s, 6H), 4,95 (brs, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

55 2-Bromo-5-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopentil)piridina (compuesto de referencia 3-4)

Propiedad: polvo blanco

Punto de fusión: 123 a 124 °C

Valor Rf: 0,30 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

60 Espectro de masas (CI, m/z): 341, 343 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,35 (brs, 9H), 1,70-2,40 (m, 8H), 4,89 (brs, 1H), 7,41 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H)

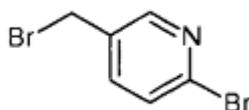
2-Bromo-5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-etilpropil)piridina (compuesto de referencia 3-5)

- 5 Valor Rf: 0,25 (n-hexano : acetato de etilo = 1:4 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 343, 345 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,78 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 7,4$ Hz, 6H), 1,38 (brs, 9H), 1,75-1,90 (m, 2H),
 10 1,95-2,15 (m, 2H), 4,74 (brs, 1H), 7,41 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 4)

Síntesis de 2-bromo-5-(bromoetil)piridina (compuesto de referencia 4)

15



Se añadieron N-bromosuccinimida (16 g, 91 mmol) y 0,40 g (2,4 mmol) of 2,2'-azobis(isobutironitrilo) a una disolución de 12 g (70 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina en 100 ml de 1,2-dicloroetano y la mezcla se agitó a 85°C.
 20 Tras 15 minutos, se añadieron 0,40 g (2,4 mmol) de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) al anterior, y la mezcla se agitó durante 15 minutos.

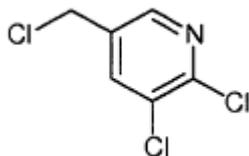
Tras finalizar la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y la capa orgánica se separó de la anterior. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 10:1 a 9:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 15 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 89%).

- 30 Valor Rf: 0,63 (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 250, 252, 254 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,42 (s, 2H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 5)

35

Síntesis de 5-clorometil-2,3-dicloropiridina (compuesto de referencia 5)



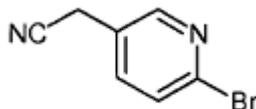
40 Piridina (1,0 ml, 12 mmol) y 18 ml (250 mmol) de cloruro de tionilo se añadieron gradualmente, a 0° C, a una disolución de 30 g (168 mmol) de 5,6-dicloro-3-piridinametalol en 250 ml de cloroformo y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre un disolvente mezcla de cloroformo y agua y se añadió al anterior carbonato de potasio de forma que el pH de la capa acuosa fuera alcalino. La capa orgánica se separó de la anterior, y se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 37 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (rendimiento: cuantitativo).

- 50 Valor Rf: 0,80 (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 196 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,54-4,55 (m, 2H), 7,84-7,85 (m, 1H), 8,30-8,31 (m, 1H)

(Ejemplo de referencia 6)

Síntesis de 2-bromo-5-(cianometil)piridina (compuesto de referencia 6-1)



5

Se añadió cianuro de potasio (7,80 g, 120 mmol) a una disolución de 15,0 g (60,0 mmol) de 2-bromo-5-bromometilpiridina (compuesto de referencia 4) en 150 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó lentamente a 60°C durante 15 minutos. Después de esto, se añadió agua a lo anterior poco a poco hasta que el cianuro de potasio se disolvió totalmente y a continuación la mezcla se agitó a 60°C durante 15 minutos.

10

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre acetato de etilo/disolución saturada de cloruro de amonio, y la capa orgánica se separó de la anterior. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 9:1 a 7:3 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 9,24 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo claro (rendimiento: 61%).

15

Valor Rf: 0,15 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 197, 199 ($M^+ + 1$)

20

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 2253

Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,74 (s, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 8,36-8,35 (m, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto de referencia 6-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 6-1.

25

5-Cianometil-2,3-dicloropiridina (compuesto de referencia 6-2)

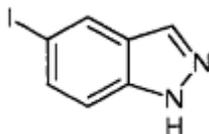
Espectro de masas (CI, m/z): 187 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,77-3,78 (m, 2H), 7,82-7,84 (m, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H)

30

(Ejemplo de referencia 7)

Síntesis de 5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 7-1)



35

A 0°C 95 ml (570 mmol) de ácido clorhídrico 6N se añadieron gota a gota a una disolución de 25,0 g (188 mmol) de 5-amino-1H-indazol en 320 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después de esto, una disolución de 13,6 g (197 mmol) de nitrito de sodio en 75 ml de agua se añadieron gota a gota a lo anterior manteniendo la temperatura de la disolución de reacción por debajo de 10°C durante toda la adición. Tras agitar durante 30 minutos, se añadieron 32,8 g (198 mmol) de yoduro de potasio en porciones a lo anterior, a continuación se retiró el baño de enfriamiento para calentar gradualmente la mezcla hasta temperatura ambiente.

40

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió en 1.000 ml de agua y la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con 1.500 ml de tolueno y a continuación con 500 ml de lo mismo, cada una de dos veces. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a los cristales brutos resultantes, la mezcla se calentó para disolverlos, se añadieron 300 ml de n-hexano a lo anterior y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar 5,80 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 13%).

50

Valor Rf: 0,45 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 245 ($M^+ + 1$)

55

Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 7,30 (ddd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, $J_3 = 0,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 10,17 (brs, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 7-2 a 7-3 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 7-1.

6-Yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 7-2)

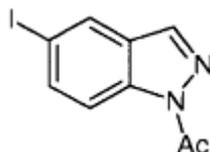
- 5 Valor Rf: 0,43 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 245 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 7,39 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 13,14 (brs, 1H)

4-(2-Hidroxiethyl)-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 7-3)

- 15 Valor Rf: 0,65 (acetato de etilo)
 Espectro de masas (CI, m/z): 289 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,14-3,20 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 2H), 4,81 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 13,15 (brs, 1H)

(Ejemplo de referencia 8)

20 Síntesis de 1-acetil-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 8-1)



- 25 Se añadieron ácido acético (10 ml) y 20 ml de anhídrido acético a 1,02 g (4,18 mmol) de 5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 7-1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió en 300 ml de agua y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar 1,08 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 90%).

- 30 Valor Rf: 0,49 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 287 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,78 (s, 3H), 7,81 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 8,23 (ddd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, $J_3 = 0,7$ Hz, 1H)

- 35 Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 8-2 a 8-4 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 8-1.

1-Acetil-3-terc-butoxicarbonilamino-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 8-2)

- 40 Valor Rf: 0,31 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 402 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,57 (s, 9H), 2,66 (s, 3H), 7,03 (brs, 1H), 7,80 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,5$ Hz, 1H), 8,46-8,47 (m, 1H)

45 1-Acetil-5-yodo-3-(1-metilvinil)-1H-indazol (compuesto de referencia 8-3)

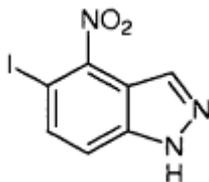
- 50 Valor Rf: 0,73 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 327 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,30 (dd, $J_1 = 1,3$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 5,59-5,61 (m, 1H), 5,82-5,84 (m, 1H), 7,80 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 8,23-8,28 (m, 2H)

1-Acetil-6-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 8-4)

- 55 Valor Rf: 0,46 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 287 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,78 (s, 3H), 7,46 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,89-8,90 (m, 1H)

(Ejemplo de referencia 9)

Síntesis de 5-yodo-4-nitro-1H-indazol (compuesto de referencia 9)



5

Se añadió ácido nítrico (12,5 ml) gradualmente gota a gota, a 0°C, a una disolución de 1,57 g (6,43 mmol) de 5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 7-1) en 25 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de esto, se retiró el baño de enfriamiento para calentar gradualmente la mezcla hasta temperatura ambiente.

10

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió gradualmente en 150 ml de agua con hielo, y la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo, cada una de ellas con 300 ml. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 3:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 0,90 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 48%).

15

20

Valor Rf: 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

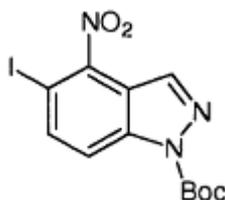
Espectro de masas (CI, m/z): 290 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,69 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 13,88 (brs, 1H)

25

(Ejemplo de referencia 10)

Síntesis de 1-terc-butoxicarbonil-5-yodo-4-nitro-1H-indazol (compuesto de referencia 10-1)



30

4-Dimetilaminopiridina (38,0 mg, 0,31 mmol) y 18 ml de tetrahidrofurano se añadieron a 898 mg (3,11 mmol) de 5-yodo-4-nitro-1H-indazol (compuesto de referencia 9). Después de esto, se añadió a lo anterior una disolución de 1,36 g (6,23 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 9 ml de tetrahidrofurano con agitación en una corriente de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

35

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se concentró a vacío, el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 20:1 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 1,17 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 97%).

40

Valor Rf: 0,33 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 390 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,73 (s, 9H), 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H)

45

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 10-2 a 10-3 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 10-1.

1-terc-Butoxicarbonil-5-yodo-3-metoxicarbonil-1H-indazol (compuesto de referencia 10-2)

50

Valor Rf: 0,51 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 403 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,73 (s, 9H), 4,05 (s, 3H), 7,32 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,99 (dd,

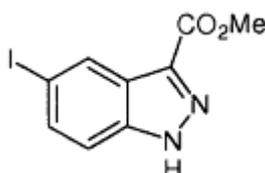
J1 = 8,9 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 8,64 (dd, J1 = 1,7 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H)

1-terc-Butoxicarbonil-3-formil-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 10-3)

- 5 Valor Rf: 0,54 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 373 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,76 (s, 9H), 7,85 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 8,71 (dd, J1 = 1,7 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H)

10 (Ejemplo de referencia 11)

Síntesis de 5-yodo-3-metoxicarbonil-1H-indazol (compuesto de referencia 11)



- 15 Una disolución de 2,72 g (68,0 mmol) de hidróxido de sodio en 120 ml de agua se añadió a 17,5 g (64,1 mmol) de 5-yodousatina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de esto, se añadió a 0°C una disolución de 4,96 g (71,9 mmol) de nitrito de sodio en 20 ml de agua, y se añadió gota a gota a lo anterior una disolución de 12,2 g (124 mmol) de ácido sulfúrico concentrado en 120 ml de agua manteniendo la temperatura de la disolución de reacción por debajo de 10°C durante toda la adición. Tras agitar durante 30 minutos, una disolución de 30,8 g (162 mmol) de cloruro de estaño (II) anhidro en 60 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota a lo anterior manteniendo la temperatura de la disolución de reacción por debajo de 10°C durante toda la adición. Tras finalizar la adición gota a gota, se retiró el baño de enfriamiento para calentar gradualmente la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y la mezcla se agitó durante 2 horas.

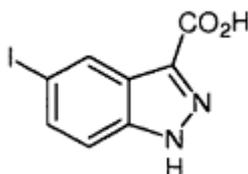
25 Después de esto, el sólido resultante se eliminó por filtración, se añadieron 300 ml de metanol y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado a 22,9 g de los cristales brutos resultantes, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 10 horas.

- 30 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío y se vertió sobre 500 ml de agua. La solución mezclada se neutralizó con una disolución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con 1.000 ml de cloroformo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a los cristales brutos resultantes, la mezcla se calentó para disolverlos, se añadieron 300 ml de n-hexano a lo anterior y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar 4,93 g del compuesto del título como un polvo de color marrón (rendimiento: 26%).

- 40 Valor Rf: 0,44 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 303 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,06 (s, 3H), 7,38 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 0,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 1,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, J1 = 1,5 Hz, J2 = 0,6 Hz, 1H), 10,70 (brs, 1H)

(Ejemplo de referencia 12)

- 45 Síntesis de 3-carboxi-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 12)



- 50 Tetrahidrofurano (10 ml), 2 ml de metanol y 8 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N se añadieron a 328 mg (1,09 mmol) de 5-yodo-3-metoxicarbonil-1H-indazol (compuesto de referencia 11) y la mezcla se agitó a 75°C durante 4 horas.

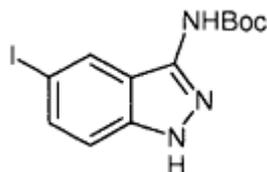
Tras finalizar la reacción, se añadió a la disolución de reacción ácido clorhídrico concentrado para ajustar a pH 1 y la mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) al residuo resultante y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar 189 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 60%).

- 5 Espectro de masas (CI, m/z): 289 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 13,11 (brs, 1H), 13,94 (brs, 1H)

(Ejemplo de referencia 13)

10

Síntesis de 3-terc-butoxicarbonilamino-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 13)



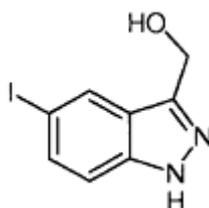
- 15 Una disolución de 140 mg (1,4 mmol) de trietilamina en 1 ml de terc-butanol y una disolución de 260 mg (0,95 mmol) de difenilfosforilazida en 1 ml de terc-butanol se añadieron a una disolución de 180 mg (0,62 mmol) de 3-carboxi-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 12) en 5 ml de terc-butanol con agitación en una corriente de argón, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 7 horas con agitación.

- 20 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 50 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 33 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 15%).

- 25 Valor Rf: 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 359 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,54 (s, 9H), 6,91 (brs, 1H), 7,16 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 0,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 8,36-8,37 (m, 1H), 9,47 (brs, 1H)

(Ejemplo de referencia 14)

35 Síntesis de 3-hidroxi-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 14)



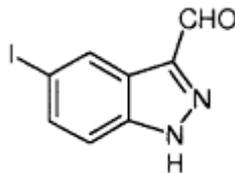
- 40 Una disolución 1M (32 ml, 32,0 mmol) de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de 2,41 g (7,89 mmol) de 5-yodo-3-metoxicarbonil-1H-indazol (compuesto de referencia 11) en 80 ml de tetrahidrofurano con agitación en una corriente de argón. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y a continuación se agitó a 0°C durante 2,5 horas.

- 45 Tras finalizar la reacción, se añadió gradualmente una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción a 0°C , a continuación se añadieron a lo anterior 300 ml de acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para dar 2,31 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: cuantitativo).

- 50 Valor Rf: 0,25 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 275 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,75 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,26 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, J1 = 1,7 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 12,93 (brs, 1H)

(Ejemplo de referencia 15)

Síntesis de 3-formil-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 15)



5

Se añadió dióxido de manganeso (6,94 g, 79,8 mmol) a una disolución de 2,31 g (8,43 mmol) de 3-hidroxiacetil-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 14) en 50 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

10

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 1,84 g del compuesto del título como un polvo de color marrón (rendimiento: 80%).

15

Valor Rf: 0,57 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

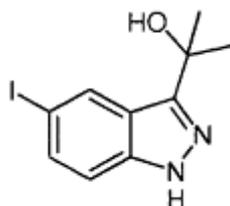
Espectro de masas (CI, m/z): 273 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 7,58 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 10,17 (s, 1H), 14,30 (brs, 1H)

20

(Ejemplo de referencia 16)

Síntesis de 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 16)



25

Una disolución 0,96 M (8,1 ml, 7,8 mmol) de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano se añadió a 0 °C a una disolución de 300 mg (0,99 mmol) de 5-yodo-3-metoxycarbonil-1H-indazol (compuesto de referencia 11) en 5 ml de tetrahidrofurano con agitación en una corriente de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

30

Tras finalizar la reacción, se añadieron 50 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción a 0 °C y la mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 220 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 74%).

35

Valor Rf: 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

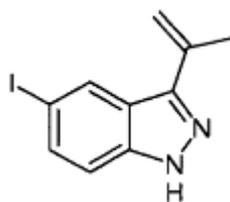
Espectro de masas (CI, m/z): 303 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,56 (s, 6H), 5,27 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 12,77 (brs, 1H)

40

(Ejemplo de referencia 17)

Síntesis de 5-yodo-3-(1-metilvinil)-1H-indazol (compuesto de referencia 17)



5

Una disolución (6 ml) de cloruro de hidrógeno 4N /1,4-dioxano se añadió a 115 mg (0,381 mmol) de 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 16) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas con agitación.

10

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se concentró *a vacío*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 6:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 37,0 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 34%).

15

Valor Rf: 0,37 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 285 ($M^+ + 1$)

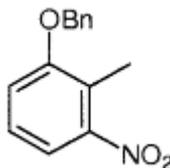
Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,30 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 3H), 5,41-5,44 (m, 1H), 5,72-5,74 (m, 1H), 7,26 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 9,90 (brs, 1H)

20

(Ejemplo de referencia 18)

Síntesis de 2-benciloxi-6-nitrotolueno (compuesto de referencia 18-1)

25



30

Se añadieron carbonato de potasio (41,5 g, 300 mmol) y 200 ml de N,N-dimetil formamida a 30,6 g (200 mmol) de 2-metil-3-nitrofenol. Después de esto, se añadieron a lo anterior 23,8 ml (200 mmol) de bromuro de bencilo con agitación en una corriente de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

35

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 1.000 ml de agua y la mezcla se extrajo con 800 ml de tolueno y 500 ml de lo mismo, por dos veces. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para dar 49,3 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: cuantitativo).

Valor Rf: 0,48 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 244 ($M^+ + 1$)

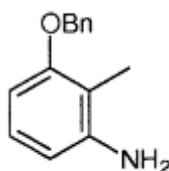
Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 6H).

40

(Ejemplo de referencia 19)

Síntesis de of 3-benciloxi-2-metilamina (compuesto de referencia 19)

45



5 Se añadió cinc (52,3 g, 800 mmol), en partes, a 0° C a una disolución de 49,3 g (203 mmol) de 2-benciloxi-6-nitrotolueno (compuesto de referencia 18-1) en 400 ml de metanol y 200 ml de ácido acético en una corriente de argón con agitación y la mezcla se agitó durante 1 hora,

10 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 1.600 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 1.500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para dar 44,0 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón (rendimiento: cuantitativo).

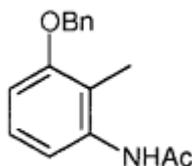
Valor Rf: 0,22 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 213 (M⁺).

15 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,11 (s, 3H), 3,64 (brs, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,36-6,39 (m, 1H), 6,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H)

(Ejemplo de referencia 20)

20 Síntesis de 3-benciloxi-6-metilacetanilida (compuesto de referencia 20-1)



25 Se añadió anhídrido acético (28,3 ml, 299 mmol) a una disolución de 44,0 g (206 mmol) de 3-benciloxi-2-metilaniлина (compuesto de referencia 19) en 400 ml de acetato de etilo y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo con agitación durante 30 minutos.

30 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió en 2.000 ml de hexano y el sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó con hexano para dar 44,9 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 85%).

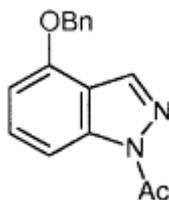
Valor Rf: 0,24 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 256 (M⁺ + 1)

35 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,04 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,09 (dd, J₁ = 7,9 Hz, J₂ = 7,9 Hz, 1H), 7,29-7,48 (m, 5H), 9,31 (brs, 1H)

(Ejemplo de referencia 21)

40 Síntesis de 1-acetil-4-benciloxi-1H-indazol (compuesto de referencia 21-1)



45 Bromuro de tetra-n-butilamonio (1,61 g, 4,99 mmol), 19,6 g (200 mmol) de acetato de potasio y 450 ml acetato de etilo se añadieron a 25,5 g (100 mmol) de 3-benciloxi-2-metilacetanilida (compuesto de referencia 20-1). Después de esto, se añadieron a lo anterior 28,4 ml (300 mmol) de anhídrido acético y 26,8 ml (200 mmol) de nitrito de isoamilo con agitación en una corriente de argón y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 9 horas.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se añadió a 500 ml de agua para separar las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 50:1 a 20:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 17,7 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 66%).

Valor Rf: 0,41 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 267 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,78 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,24 (d, J = 1,0 Hz, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 21-2 a 21-4 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 21-1.

1-Acetil-4-metoxi-1H-indazol (compuesto de referencia 21-2)

Valor Rf: 0,53 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 191 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,78 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 8,20 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

1-Acetil-4-etoxi-1H-indazol (compuesto de referencia 21-3)

Valor Rf: 0,55 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 205 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,99 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 8,20 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

1-Acetil-4-n-propoxi-1H-indazol (compuesto de referencia 21-4)

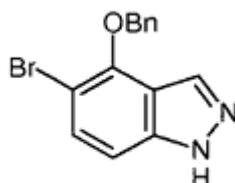
Valor Rf: 0,54 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 219 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 4,10 (t, 6,6 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,20 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 22)

Síntesis de 4-benciloxi-5-bromo-1H-indazol (compuesto de referencia 22-1)



Se añadieron N-bromosuccinimida (13,0 g, 73,0 mmol), a 0°C, a una disolución de 17,7 g (66,5 mmol) de 1-acetil-4-benciloxi-1H-indazol (compuesto de referencia 21-1) en 330 ml de tetrahidrofurano en una corriente de argón con agitación y la mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.

Después de esto, 300 ml de metanol y 130 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N se añadieron a la disolución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se neutralizó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se concentró a vacío. El residuo resultante se extrajo con 500 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 6:1 a 4:1 (v/v) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 13,6 g del compuesto del título como un polvo de color naranja claro (rendimiento: 67%).

Valor Rf: 0,25 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 302, 304 (M^+).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 5,40 (s, 2H), 7,10 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 3H), 8,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 10,14 (brs, 1H)

5 Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 22-2 a 22-5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 22-1.

5-Bromo-4-metoxi-1H-indazol (compuesto de referencia 22-2)

10 Valor Rf: 0,17 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 226, 228 (M^+).
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,25 (s, 3H), 7,06 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 10,09 (brs, 1H)

15 5-Bromo-4-etoxi-1H-indazol (compuesto de referencia 22-3)

20 Valor Rf: 0,30 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 241, 243 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,52 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 4,46 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,06 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 10,11 (brs, 1H)

5-Bromo-4-propoxi-1H-indazol (compuesto de referencia 22-4)

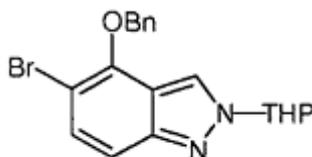
25 Valor Rf: 0,28 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 255, 257 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,86-1,99 (m, 2H), 4,37 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,05 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 10,17 (brs, 1H)

30 5-Bromo-4-hidroxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 22-5)

35 Valor Rf: 0,51 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 296, 298 (M^+).
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,60-1,84 (m, 3H), 2,05-2,19 (m, 2H), 2,47-2,60 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H), 3,98-4,16 (m, 1H), 5,63-5,70 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,07 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 23)

40 Síntesis de 4-benciloxi-5-bromo-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 23-1)



45 p-Toluenosulfonato de piridinio (3,39 g, 13,5 mmol) y 450 ml de cloruro de metileno se añadieron a 13,6 g (44,9 mmol) de 4-benciloxi-5-bromo-1H-indazol (compuesto de referencia 22-1). Después de esto, se añadieron a lo anterior 12,3 ml (135 mmol) de 3,4-dihidro-2H-pirano a 0 °C con agitación en una corriente de argón y la mezcla se agitó a 30 minutos. Después de esto, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

50 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 300 ml de una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio para separar las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 6:1 (v/v) y una fracción muy polar (valor Rf: 0,36 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v) se concentró a vacío para dar 15,5 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color naranja (rendimiento: 89%).

55 Valor Rf: 0,36 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 386, 388 (M^+).
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,66-1,80 (m, 3H), 2,02-2,23 (m, 3H), 3,73-3,81 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,60-5,64 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H), 7,51-7,54 (m, 2H), 8,07 (s, 1H)

60

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 23-2 a 23-8 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 23-1.

5-Yodo-4-nitro-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 23-2)

5 Valor Rf: 0,37 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 374 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,67-1,83 (m, 3H), 2,04-2,30 (m, 3H), 3,76-3,84 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 5,69-5,73 (m, 1H), 7,66 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H)

10 5-Yodo-2-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 23-3)

15 Valor Rf: 0,39 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 328 (M^+)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,64-1,80 (m, 3H), 2,02-2,25 (m, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 5,63-5,68 (m, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 8,06-8,08 (m, 1H), 8,09 (s, 1H)

20 5-Nitro-2-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 23-4)

20 Valor Rf: 0,34 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 248 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,64-1,91 (m, 3H), 2,00-2,22 (m, 2H), 2,27-2,39 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 5,70-5,74 (m, 1H), 7,77 (ddd, $J_1 = 9,5$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, $J_3 = 0,5$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J_1 = 9,5$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,75 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H)

25 5-Yodo-2-(tetrahidropiran-2-il)-4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-2H-indazol (compuesto de referencia 23-5)

30 Espectro de masas (CI, m/z): 456 (M^+)
 Espectro RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,26-1,82 (m, 9H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,25-2,53 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,48-3,91 (m, 6H), 4,55-4,61 (m, 1H), 5,58-5,84 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H)

35 5-terc-Butildimetilsililoxi-4-formil-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 23-6)

35 Valor Rf: 0,63 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 361 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,30 (s, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,50-2,30 (m, 6H), 3,70-3,85 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 5,70-5,80 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,54 (s, 1H)

40 5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-metilcarbonil-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 23-7)

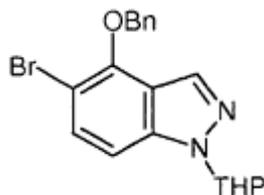
45 Propiedad: polvo blanco
 Valor Rf: 0,37 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 375 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,32 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,62-1,82 (m, 3H), 2,00-2,13 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 5,65-5,73 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H)

50 5-Bromo-4-metoxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 23-8)

55 Valor Rf: 0,27 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 310, 312 (M^+)
 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,68-1,81 (m, 3H), 2,04-2,29 (m, 3H), 3,75-3,83 (m, 1H), 4,08-4,36 (m, 4H), 5,63-5,68 (m, 1H), 7,31 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 24)

Síntesis de 4-benciloxi-5-bromo-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 24-1)



5

En la síntesis del compuesto de referencia 23-1, una fase poco polar (valor Rf: 0,52 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v)) se concentró a vacío para dar 1,18 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo (rendimiento: 7%).

10

Valor Rf: 0,52 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 386, 388 (M⁺)

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,66-1,79 (m, 3H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,49-2,55 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,64-5,68 (m, 1H), 7,20 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 0,9 Hz, 1H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H)

15

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 24-2 a 24-4 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 24-1.

20 5-Bromo-4-etoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 24-2)

Valor Rf: 0,60 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 324, 326 (M⁺)

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,50 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,65-1,84 (m, 3H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,47-2,55 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,42 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 5,60-5,68 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H)

25

5-Bromo-4-n-propoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 24-3)

Valor Rf: 0,50 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 338, 340 (M⁺)

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,56-1,81 (m, 3H), 1,84-1,96 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 2H), 2,47-2,60 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,33 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,63-5,68 (m, 1H), 7,15 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

35

4-Benciloxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 24-4)

Valor Rf: 0,70 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 308 (M⁺)

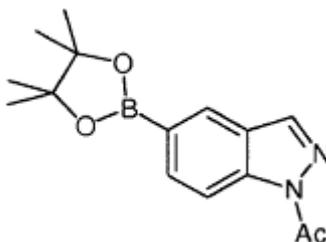
Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,56-1,83 (m, 3H), 2,05-2,18 (m, 2H), 2,45-2,64 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,65-5,73 (m, 1H), 6,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H), 7,23-7,50 (m, 6H), 8,13 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

40

(Ejemplo de referencia 25)

45

Síntesis de 1-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolanil)-1H-indazol (compuesto de referencia 25-1)



50

Diclorobis(trifenilfosfina) paladio (270 mg, 0,38 mmol) y 18 ml de 1,4-dioxano se añadieron a 1,1 g (3,8 mmol) de 1-acetil-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 8-1). Después de esto, se añadieron a lo anterior 1,7 ml (12 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano y 1,6 ml (12 mmol) de trietilamina con agitación en una corriente de argón y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora.

5 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 10:1 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 0,70 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 64%).

Valor Rf: 0,41 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 287 ($M^+ + 1$)

15 Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,37 (s, 12H), 2,79 (s, 3H), 7,98 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 8,42 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, $J_3 = 0,7$ Hz, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 25-2 a 25-6 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 25-1.

20 2-(Tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanil)-2H-indazol (compuesto de referencia 25-2)

Valor Rf: 0,29 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 328 (M^+)

25 Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36 (s, 12H), 1,63-1,84 (m, 3H), 2,03-2,27 (m, 3H), 3,74-3,83 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 5,65-5,70 (m, 1H), 7,62-7,71 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,24-8,25 (m, 1H)

30 4-Benciloxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)-1H-indazol (compuesto de referencia 25-3)

Valor Rf: 0,31 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 435 ($M^+ + 1$)

35 Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36 (s, 12H), 1,65-1,79 (m, 3H), 2,02-2,18 (m, 2H), 2,49-2,63 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,66-5,71 (m, 1H), 7,24 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H)

4-Etoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)-1H-indazol (compuesto de referencia 25-4)

Valor Rf: 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 373 ($M^+ + 1$)

40 Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36 (s, 12H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,57-1,79 (m, 3H), 2,02-2,17 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,62-5,70 (m, 1H), 7,21 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H)

45 4-n-propoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)-1H-indazol (compuesto de referencia 25-5)

Valor Rf: 0,31 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 387 ($M^+ + 1$)

50 Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,36 (s, 12H), 1,64-1,79 (m, 3H), 1,81-1,93 (m, 2H), 2,01-2,16 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 5,64-5,69 (m, 1H), 7,18 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H)

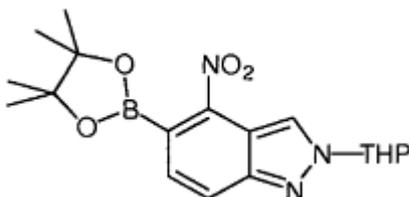
55 4-Ciclopropiloxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)-1H-indazol (compuesto de referencia 25-6)

Valor Rf: 0,44 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 385 ($M^+ + 1$)

60 Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,68-0,73 (m, 2H), 0,90-0,95 (m, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,65-1,83 (m, 3H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,51-2,64 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 5,65-5,73 (m, 1H), 7,17 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 26)



- 5 Síntesis de 4-nitro-2-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)-2H-indazol (compuesto de referencia 26-1)

Un aducto 1:1 de cloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano (1,43 g, 1,75 mmol), 2,13 g (21,7 mmol) de acetato de potasio, 2,75 g (10,8 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 100 ml of N,N-dimetilformamida se añadieron a 2,68 g (7,18 mmol) de 5-yodo-4-nitro-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 23-2) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 horas en una corriente de argón.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 400 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 500 ml de tolueno. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró *a vacío* para dar 717 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 27%).

Valor Rf: 0,29 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 20 Espectro de masas (CI, m/z): 374 (M⁺ + 1)
 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,46 (s, 12H), 1,67-1,83 (m, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 2,21-2,30 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 5,72-5,76 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

25 Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos de referencia 26-2 a 26-4 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 26-1.

2-(Tetrahidropiran-2-il)-4-[2-(tetrahidropiran-2-il-oxi)etil]-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)-2H-indazol (compuesto de referencia 26-2)

30 Valor Rf: 0,29 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 456 (M⁺)
 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,36 (s, 12H), 1,39-1,80 (m, 9H), 2,00-2,22 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,52-3,78 (m, 5H), 3,92-4,08 (m, 2H), 4,55-4,59 (m, 1H), 5,66-5,71 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H)

4-Benciloxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)-2H-indazol (compuesto de referencia 26-3)

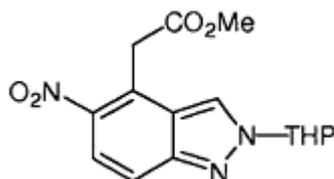
40 Valor Rf: 0,37 (n-hexano : acetato de etilo = 19:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 434 (M⁺). Espectro RMN ¹H (DMSO₄-d₆, δ ppm): 1,31 (s, 12H), 1,53-1,80 (m, 3H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,95-4,07 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,71-5,76 (m, 1H), 7,25 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 1,0 Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,66-7,71 (m, 2H), 8,79-8,80 (m, 1H)

45 4-Metoxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)-2H-indazol (compuesto de referencia 26-4)

Valor Rf: 0,20 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 358 (M⁺)
 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,36 (s, 12H), 1,66-1,77 (m, 3H), 2,03-2,28 (m, 3H), 3,74-3,85 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 4H), 5,63-5,67 (m, 1H), 7,36 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 1,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 27)

Síntesis de 4-metoxicarbonilmetil-5-nitro-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 27)



5

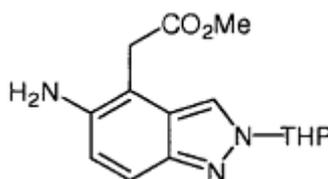
Una disolución de 24,6 g (100 mmol) de 5-nitro-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 23-4) y 10,5 ml (120 mmol) de cloroacetato de metilo en 400 ml de N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a una disolución de 33,7 g (300 mmol) de terc-butóxido de potasio en 100 ml de N,N-dimetilformamida a -40°C durante 50 minutos y la mezcla se agitó a -40°C durante 30 minutos.

Tras finalizar la reacción, la temperatura de la disolución de reacción volvió a temperatura ambiente, la disolución se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se añadieron a lo anterior 4.000 ml de agua. El sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó sucesivamente con 500 ml de agua, 400 ml de metanol y 300 ml de dietil éter para dar 50,4 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo claro (rendimiento: 79%).

Valor Rf: 0,21 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 320 (M⁺ + 1)
 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,68-1,81 (m, 3H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 5,67-5,72 (m, 1H), 7,71 (dd, J₁ = 9,3 Hz, J₂ = 0,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 0,5 Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 28)

25 Síntesis de 5-amino-4-metoxicarbonilmetil-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 28)



Tetrahidrofurano (50 ml) y 20 ml de metanol se añadieron a 2,88 g (9,02 mmol) de 4-metoxicarbonilmetil-5-nitro-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 27), a continuación se añadieron a lo anterior 4,40 g de una suspensión de paladio-carbono (húmedo) al 5% en 20 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío para dar 2,52 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón (rendimiento: 97%).

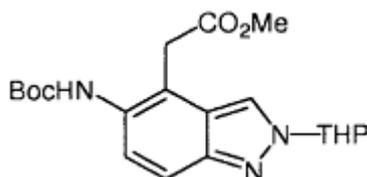
Valor Rf: 0,19 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))
 Espectro de masas (CI, m/z): 289 (M⁺)
 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆ ppm): 1,54-1,78 (m, 3H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,08-2,22 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,61-3,73 (m, 3H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,79 (brs, 2H), 5,56-5,61 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 1,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H)

40

(Ejemplo de referencia 29)

Síntesis de 5-terc-butoxicarbonilamino-4-metoxicarbonilmetil-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 29)

5



Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (15 g, 69 mmol) a una disolución de 17 g (60 mmol) de 5-amino-4-metoxicarbonilmetil-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 28) en 75 ml de tetrahidrofurano con agitación en una corriente de argón y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo con agitación durante 1,5 minutos.

10

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se concentró *a vacío*, se añadieron 75 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo resultante y la mezcla se extrajo con 250 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. Se añadió n-hexano al residuo resultante y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar 16 g del compuesto del título como un polvo de color marrón (rendimiento: 69%).

15

Valor Rf: 0,41 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

20

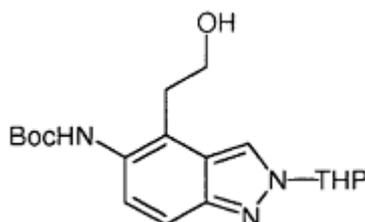
Espectro de masas (CI, m/z): 389 (M⁺)

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,44 (s, 9H), 1,53-1,83 (m, 3H), 1,92-2,29 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,94-4,04 (m, 1H), 5,68-5,73 (m, 1H), 7,14 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,63 (brs, 1H)

(Ejemplo de referencia 30)

Síntesis de 5-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-hidroxietil)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 30)

30



Se añadió borohidruro de sodio (3,4 g, 90 mmol) en porciones a una disolución de 12 g (30 mmol) de 5-terc-butoxicarbonilamino-4-metoxicarbonilmetil-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 29) en 100 ml de metanol con agitación en un baño de agua y la mezcla se agitó en el baño de agua durante 2 horas. Además, 1,1 g (30 mmol) de borohidruro de sodio se añadieron en porciones a lo anterior y la mezcla se agitó en el baño de agua durante 2 horas.

35

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió gradualmente sobre 300 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo resultante se recrystalizó en dietil éter/n-hexano para dar 10 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 95%).

40

Valor Rf: 0,17 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

45

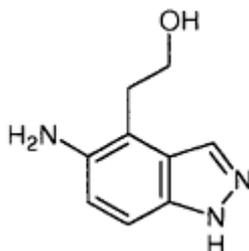
Espectro de masas (CI, m/z): 361 (M⁺)

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,45 (s, 9H), 1,54-1,82 (m, 3H), 1,91-2,30 (m, 3H), 2,95 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,57-3,76 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,91-4,94 (m, 1H), 5,67-5,72 (m, 1H), 7,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,55 (brs, 1H) (

50

Ejemplo de referencia 31)

Síntesis del diclorhidrato de 5-amino-4-(2-hidroxi-etil)-1H-indazol (compuesto de referencia 31)



5

Una disolución de aproximadamente cloruro de hidrógeno 4,2 N/etanol (200 ml) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de 16 g (43 mmol) de 5-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-hidroxi-etil)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 30) en 100 ml de etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

10

Tras finalizar la reacción, se añadieron 200 ml de dietil éter a la disolución de reacción y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar 9,6 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 89%).

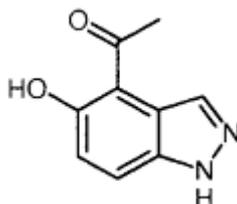
Espectro de masas (CI, m/z): 178 ($M^+ + 1$)

15

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,22 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 10,25 (brs, 3H)

(Ejemplo de referencia 32)

20 Síntesis de 5-hidroxi-3-metoxicarbonil-1H-indazol (compuesto de referencia 32)



25

Se añadió cloruro de aluminio (30 g, 220 mmol) a una disolución de 10 g (67 mmol) de 5-metoxi-1H-indazol (cf. R. A. Bartsche, y col., J. Heterocyclic Chem., 21, 1063 (1984)) en 200 ml de 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente en una corriente de argón y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de esto, se añadieron a lo anterior 12 ml (170 mmol) de cloruro de acetilo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas.

30

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se dejó enfriar, se añadió agua a lo anterior y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo resultante se lavó con cloroformo para dar 3,6 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 30%). Punto de fusión: 188 a 191 °C

35

Valor Rf: 0,14 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

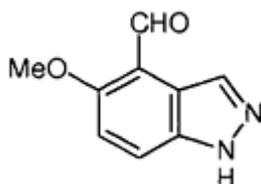
Espectro de masas (CI, m/z): 177 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,79 (s, 3H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 0,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 12,61 (brs, 1H), 13,38 (brs, 1H)

40

(Ejemplo de referencia 33)

Síntesis de 4-formil-5-metoxi-1H-indazol (compuesto de referencia 33)



5

Se añadió cloruro de aluminio (45,0 g, 337 mmol) a una disolución de 25,0 g (169 mmol) de 5-metoxi-1H-indazol en 500 ml de cloruro de metileno en una corriente de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta se enfrió a -10 °C, se añadieron a lo anterior 17,5 ml (193 mmol) de diclorometil metil éter gota a gota durante 20 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas.

10

Tras finalizar la reacción, 300 ml de una disolución mixta de metanol : agua = 1:1 (v/v) se añadieron gradualmente a la disolución de reacción a 0 °C y el sólido resultante se eliminó por filtración, se lavó con cloroformo. A continuación se añadieron 300 ml de cloroformo, 150 ml de metanol y 150 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución mixta resultante se extrajo con 150 ml de un disolvente mixto de cloroformo : etanol = 2:1 (v/v) y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. Se añadió cloroformo al residuo resultante, la mezcla se sometió a tratamiento mediante ultrasonidos. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con cloroformo para dar 7,20 g del compuesto del título como un polvo de color verde (rendimiento: 24%). Valor Rf: 0,50 (acetato de etilo)

15

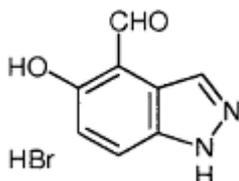
20

Espectro de masas (CI, m/z): 177 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,00 (s, 3H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 13,32 (brs, 1H)

25 (Ejemplo de referencia 34)

Síntesis de monobromhidrato de 4-formil-5-hidroxi-1H-indazol (compuesto de referencia 34)



30

Una disolución de 25,0 g (100 mmol) de tribromuro de boro en 50 ml de cloruro de metileno se añadió a una disolución de 10,1 g (57,3 mmol) de 4-formil-5-metoxi-1H-indazol (compuesto de referencia 33) en 50 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de esto, se añadieron a lo anterior 50,0 ml de una disolución 1,0 M de tribromuro de boro/cloruro de metileno, y la mezcla se agitó durante 7 horas.

35

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió metanol gradualmente a lo anterior. La mezcla se concentró a vacío, en un disolvente mixto de dietil éter : metanol = 9:1 (v/v) y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar 11,2 g del compuesto del título como un polvo de color gris claro (rendimiento: 81%).

40

Valor Rf: 0,35 (cloroformo : metanol : amoniacos acuoso al 28% = 10:1:0,1 (v/v/v))

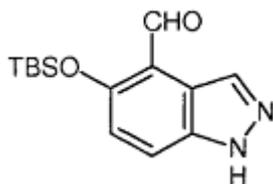
Espectro de masa (CI, m/z): 163 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 10,66 (brs, 2H)

45

(Ejemplo de referencia 35)

Síntesis de 5-terc-butildimetilsililoxi-4-formil-1H-indazol (compuesto de referencia 35-1)



5

N,N-Diisopropiletilamina (1,50 ml, 8,61 mmol) y 700 mg (4,64 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo se añadieron a 0 °C a una disolución de 955 mg (3,93 mmol) de monobromhidrato de 4-formil-5-hidroxi-1H-indazol (compuesto de referencia 34) en 15 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.

10

Tras finalizar la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 2:1 1 a 1:1 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 964 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco (rendimiento: 88%).

15

Valor Rf: 0,45 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 277 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,31 (s, 6H), 1,06 (s, 9H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,63 (s, 1H)

20

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto de referencia 35-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 35-1, 5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-metilcarbonil-1H-indazol (compuesto de referencia 35-2)

25

Valor Rf: 0,28 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

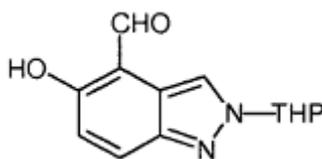
Espectro de masas (CI, m/z): 291 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,35 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 2,73 (s, 3H), 7,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J1 = 9,4 Hz, J2 = 0,8 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H)

30

(Ejemplo de referencia 36)

Síntesis de 4-formil-5-hidroxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 36-1)



35

Una disolución 1,0 M (34,0 ml, 34,0 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano se añadió, a 0° C, a una disolución de 10,1 g (28,0 mmol) de 5-terc-butildimetilsililoxi-4-formil-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 23-6) en 150 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas.

40

Tras finalizar la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 6:1 a 3:2 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró *a vacío* para dar 4,5 g del compuesto del título como una sustancia espumosa de color amarillo (rendimiento: 65%)

45

Valor Rf: 0,10 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 247 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,60-1,90 (m, 3H), 1,97-2,30 (m, 3H), 3,70-3,85 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 5,60-5,75 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J1 = 9,3 Hz, J2 = 1, 0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1, 0 Hz, 1H), 10,25 (s, 1H), 12,10 (brs, 1H)

50

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto de referencia 36-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 36-1.

5-Hidroxi-4-metilcarbonyl-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 36-2)

Propiedad: polvo amarillo

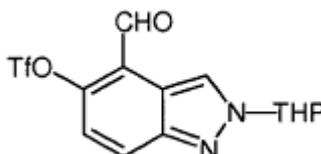
Valor Rf: 0,28 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

5 Espectro de masas (Cl, m/z): 261 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,62-1,84 (m, 3H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,71-3,82 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 5,62-5,67 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J1 = 9,4 Hz, J2 = 0,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 14,09 (s, 1H)

10 (Ejemplo de referencia 37)

Síntesis de 4-formil-2-(tetrahidropiran-2-il)-5-trifluorometanosulfonilo-2H-indazol (compuesto de referencia 37-1)



15

N-Fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (9,80 g, 27,4 mmol) y 15,0 ml (108 mmol) de trietilamina se añadieron a una disolución de 4,50 g (18,3 mmol) of 4-formil-5-hidroxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto de referencia 36-1) en 100 ml de cloruro de metileno en una corriente de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

20

Tras finalizar la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 6:1 a 4:1 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 6,00 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 87%).

25

Valor Rf: 0,30 (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 (v/v))

Espectro de masas (Cl, m/z): 379 ($M^+ + 1$)

30 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,60-1,90 (m, 3H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 1H), 4,10-4,22 (m, 1H), 5,70-5,80 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J1 = 9,3 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto de referencia 37-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 37-1.

35

4-Metilcarbonyl-2-(tetrahidropiran-2-il)-5-(tri-fluorometanosulfonilo)-2H-indazol (compuesto de referencia 37-2)

Propiedad: sustancia oleosa de color amarillo claro

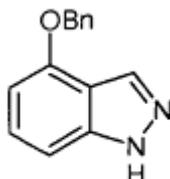
Valor Rf: 0,74 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

40 Espectro de masas (Cl, m/z): 393 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,65-1,87 (m, 3H), 1,97-2,29 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,74-3,85 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 5,67-5,73 (m, 1H), 7,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, J1 = 9,3 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,0 Hz, 1H)

45 (Ejemplo de referencia 38)

Síntesis de 4-benciloxi-1H-indazol (compuesto de referencia 38)



50

Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (6,1 ml) se añadió a una disolución de 500 mg (1,88 mmol) de 1-acetil-4-benciloxi-1H-indazol (compuesto de referencia 21-1) en 6,1 ml de metanol en una corriente de argón con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Tras finalizar la reacción, se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N para neutralizarla, y la mezcla se concentró *a vacío*. El residuo resultante se extrajo con 50 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío* para dar 397 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo (rendimiento: 94%).

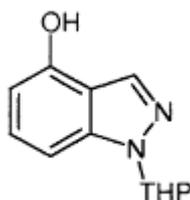
Valor Rf: 0,39 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (Cl, m/z): 225 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,24 (s, 2H), 6,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,25-7,55 (m, 6H), 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 10,10 (brs, 1H)

(Ejemplo de referencia 39)

Síntesis de 4-hidroxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 39)



Se añadió etanol (27 ml) a 3,80 g (12,3 mmol) de 4-benciloxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 24-4), a continuación se añadieron al anterior 1,9 g de paladio-carbono (húmedo) al 5% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas en una atmósfera de hidrógeno.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *a vacío* para dar 2,99 g del compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (rendimiento: cuantitativo).

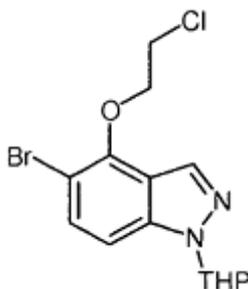
Valor Rf: 0,34 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (Cl, m/z): 218 (M^+)

Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54-1,79 (m, 3H), 2,04-2,19 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 5,65-5,70 (m, 1H), 5,72 (brs, 1H), 6,47 (dd, J1 = 7,3 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,22 (dd, J1 = 7,3 Hz, J2 = 7,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 40)

Síntesis de 5-bromo-4-(2-cloroetiloxi)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 40)



Se añadieron carbonato de potasio (1,04 g, 7,50 mmol) y 30 l de N,N-dimetilformamida a 2,03 g (6,82 mmol) de 5-bromo-4-hidroxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 22-5). Después de esto, se añadieron a lo anterior 1,70 ml (20,5 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano en una corriente de argón con agitación y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,0 hora.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 200 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 200 ml de tolueno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 5:1 (v/v)) y la fracción que contenía el producto deseado se concentró *a vacío* para dar 2,08 g del compuesto del título como un sólido de color marrón (rendimiento: 85%).

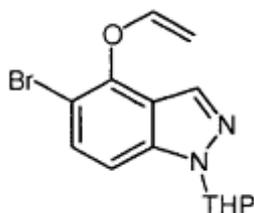
Valor Rf: 0,67 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (Cl, m/z): 358, 360 (M^+ + 1)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,65-1,81 (m, 3H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,47-2,58 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,99-4,13 (m, 1H), 4,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 5,65-5,73 (m, 1H), 7,23 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 0,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 41)

Síntesis de 5-bromo-1-(tetrahidropiran-2-il)-4-viniloxi-1H-indazol (compuesto de referencia 41)



Una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (5,64 ml) y 1,88 g (5,53 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio se añadieron a una disolución de 1,99 g (5,53 mmol) de 5-bromo-4-(2-cloroetiloxi)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 40) en 47 ml de tolueno en una corriente de argón con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 200 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 5:1 (v/v)) y la fracción que contenía el producto deseado se concentró a vacío para dar 1,41 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 79%).

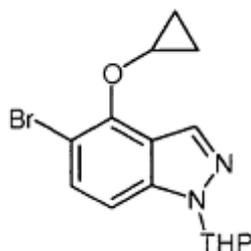
Valor Rf: 0,72 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (Cl, m/z): 322, 324 (M^+)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,63-1,84 (m, 3H), 2,05-2,19 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,99-4,16 (m, 1H), 4,45 (dd, J1 = 6,1 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J1 = 13,8 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 5,65-5,74 (m, 1H), 6,78 (dd, J1 = 13,8 Hz, J2 = 6,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 42)

Síntesis de 5-bromo-4-ciclopropiloxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto de referencia 42)



Cloroyodometano (3,26 ml, 44,8 mmol) y 20,4 ml (22,4 mmol) de dietil cinc se añadieron a 1,13 g (3,50 mmol) de 5-bromo-1-(tetrahidropiran-2-il)-4-viniloxi-1H-indazol (compuesto de referencia 41) en una corriente de argón con agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de esto, se añadieron 3,26 ml (44,8 mmol) de cloroyodometano y 20,4 ml (22,4 mmol) de dietil cinc a lo anterior y adicionalmente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.

Tras finalizar la reacción, se añadieron 200 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y la mezcla se extrajo con 200 ml de tolueno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 5:1 (v/v)) y la fracción que contenía el producto deseado se concentró a vacío para dar

0,95 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo claro (rendimiento: 80%).

Valor Rf: 0,65 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

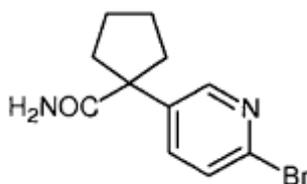
Espectro de masas (Cl, m/z): 336, 338 (M^+)

5 Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,80-0,88 (m, 2H), 0,91-1,05 (m, 2H), 1,58-1,85 (m, 3H), 2,09-2,19 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,36-4,42 (m, 1H), 5,62-5,70 (m, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H)

(Ejemplo de referencia 43)

10

Síntesis de 5-(1-aminocarbonilciclopentil)-2-bromopiridina (compuesto de referencia 43-1)



15 Se añadió ácido fosfórico (80 g) a 12 g (48 mmol) de 2-bromo-5-(1-cianociclopentil)piridina (compuesto de referencia 1-4) y la mezcla se calentó con agitación a 100° C durante 1,5 horas.

Tras finalizar la reacción, se añadieron sucesivamente 200 ml de tolueno y 100 ml de agua a la disolución de reacción, y a continuación, se añadió carbonato de potasio a lo anterior para ajustar el pH de la capa acuosa a 7.

20 Después de esto, el sólido resultante se eliminó por filtración, se lavó sucesivamente con tolueno y agua y secó a vacío para dar 12 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 93%).

Punto de fusión: 211 a 212° C

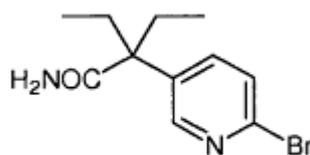
Valor Rf: 0,10 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

25 Espectro de masas (Cl, m/z): 269, 271 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,65-2,05 (m, 6H), 2,40-2,60 (m, 2H), 5,25 (brs, 2H), 7,46 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 2H), 8,40 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 2H)

30 Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto de referencia 43-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto de referencia 43-1.

5-(1-Aminocarbonil-1-etilpropil)-2-bromopiridina (compuesto de referencia 43-2)



35

Valor Rf: 0,42 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

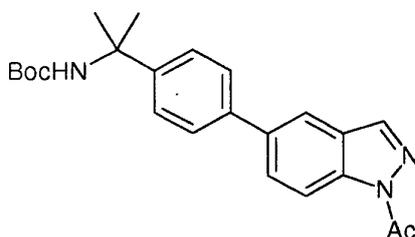
Espectro de masas (Cl, m/z): 271, 273 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,95-2,07 (m, 4H), 5,17-5,38 (m, 2H), 7,47 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H)

40

(Ejemplo 1)

Síntesis de 1-acetil-5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-1H-indazol (compuesto 1-1)



45

4-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-1-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanil)benzeno (compuesto de referencia 6-1) (1,26 g, 3,49 mmol), 792 mg (5,21 mmol) de fluoruro de cesio, 400 mg (0,346 mmol) de tetrakis (trifenilfosfina) paladio y 20 ml de 1,2-dimetoxietano se añadieron a 500 mg (1,74 mmol) de 1-acetil-5-yodo-1H-indazol (compuesto de referencia 12-1) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo con agitación durante 2 horas en una corriente de argón.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 5:1 (v/v)) y la fracción que contenía el producto deseado se concentró a vacío para dar 385 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 56%).

Valor Rf: 0,48 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 394 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,40 (brs, 9H), 1,67 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 4,98 (brs, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,80 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,46-8,50 (m, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos 1-2 a 1-14 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 1-1. Incidentalmente, en la síntesis de estos compuestos 1-2 a 1-14, se utilizó una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M en lugar de fluoruro de cesio.

4-Benciloxi-5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridin-2-il]-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 1-2)

Valor Rf: 0,36 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 543 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,38 (brs, 9H), 1,68-1,82 (m, 9H), 2,06-2,22 (m, 2H), 2,50-2,65 (m, 1H), 3,69-3,81 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,96 (brs, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,69-5,74 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 5H), 7,38 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,09 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,75 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H)

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-nitro-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 1-3)

Valor Rf: 0,15 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 482 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,38 (brs, 9H), 1,59-1,84 (m, 9H), 2,04-2,28 (m, 3H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,98 (brs, 1H), 5,73-5,77 (m, 1H), 7,42 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 8,59-8,60 (m, 1H), 8,73 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H)

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-3-cloropiridin-2-il]-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 1-4)

Valor Rf: 0,27 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 470 (M^+)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,40 (brs, 9H), 1,63-1,81 (m, 9H), 2,04-2,28 (m, 3H), 3,75-3,84 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 5,01 (brs, 1H), 5,68-5,73 (m, 1H), 7,65 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 8,06-8,08 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H)

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridina-2-il]-2-(tetrahidropiran-2-il)-4-[(2-tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-2H-indazol (compuesto 1-5)

Valor Rf: 0,13 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 565 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1,06-1,85 (m, 23H), 1,92-2,22 (m, 2H), 2,36-2,57 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 3H), 3,47-3,92 (m, 5H), 4,44-4,49 (m, 1H), 5,84-5,89 (m, 1H), 7,32 (brs, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H)

4-Benciloxi-5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 1-5a)

Valor Rf: 0,40 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 541 (M^+)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,38 (brs, 9H), 1,60-1,80 (m, 9H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 2H), 3,74-

ES 2 426 288 T3

3,83 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 4,85 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,94 (brs, 1H), 5,64-5,68 (m, 1H), 7,17-7,30 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,51 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 1,0 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 8,15 (d, J = 1,0 Hz, 1H)

5 4-Benciloxi-5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridin-2-il]-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 1-6)

Valor Rf: 0,31 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 543 (M⁺ + 1)

10 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,34 (brs, 9H), 1,51-1,83 (m, 9H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 5,29 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 7,26-7,45 (m, 6H), 7,63 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H)

15 5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-metoxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 1-7)

Valor Rf: 0,37 (n-hexano : acetato de etilo = 1:2 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 467 (M⁺ + 1)

20 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,38 (brs, 9H), 1,64-1,86 (m, 9H), 2,07-2,30 (m, 3H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,96 (brs, 1H), 5,66-5,71 (m, 1H), 7,50 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 0,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,76 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H)

25 5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-etilpropil)-piridin-2-il]-4-metoxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 1-8)

Valor Rf: 0,20 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 495 (M⁺ + 1)

30 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,41 (brs, 9H), 1,69-1,81 (m, 3H), 1,90-2,35 (m, 7H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,80 (brs, 1H), 5,65-5,72 (m, 1H), 7,50 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,69 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H)

35 5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-etoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 1-9)

Propiedad: polvo amarillo claro Valor Rf: 0,13 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 481 (M⁺ + 1)

40 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39 (brs, 9H), 1,62-1,84 (m, 9H), 2,03-2,22 (m, 2H), 2,50-2,64 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,98 (brs, 1H), 5,68-5,73 (m, 1H), 7,34 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 0,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,75 (dd, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H)

45 5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-etilpropil)-piridin-2-il]-4-etoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 1-10)

Valor Rf: 0,13 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 509 (M⁺ + 1)

50 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,70 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35 (brs, 9H), 1,50-2,12 (m, 9H), 2,35-2,55 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,35 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,78-5,88 (m, 1H), 7,00 (brs, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,67 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 2,2 Hz, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H)

55 5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-n-propoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 1-11)

Valor Rf: 0,34 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 495 (M⁺ + 1)

60 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,36 (brs, 9H), 1,63-1,81 (m, 11H), 2,04-2,19 (m, 2H), 2,51-2,64 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,13 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,96 (brs, 1H), 5,68-5,73 (m, 1H), 7,33 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 8,16 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,75 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 0,9 Hz, 1H)

65 5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilaminociclopentil)-piridin-2-il]-4-metoxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 1-12)

Valor Rf: 0,33 (n-hexano : acetato de etilo = 1:2 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 493 (M⁺ + 1)

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,37 (brs, 9H), 1,66-1,91 (m, 8H), 2,07-2,30 (m, 6H), 3,74-3,85 (m, 1H), 3,94

(s, 3H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,91 (brs, 1H), 5,66-5,71 (m, 1H), 7,50 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,75 (dd, J1 = 2,4 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H)

- 5 5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-ciclopropiloxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 1-13)

Valor Rf: 0,09 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 493 (M⁺ + 1)

- 10 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,70-0,90 (m, 4H), 1,34 (brs, 9H), 1,50-2,15 (m, 11H), 2,35-2,60 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 5,80-5,88 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,60 (s, 1H)

- 15 5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-etilpropil)-piridin-2-il]-4-ciclopropiloxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 1-14)

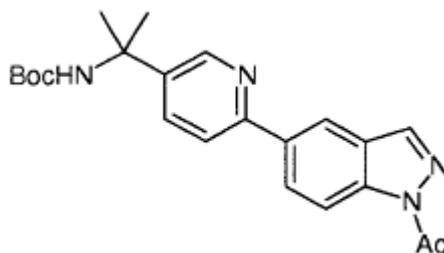
Valor Rf: 0,09 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 521 (M⁺ + 1)

- 20 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,55-0,90 (m, 10H), 1,35 (brs, 9H), 1,50-2,15 (m, 9H), 2,35-2,55 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,89-3,99 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 5,83-5,86 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,50-8,60 (m, 2H)

(Ejemplo 2)

- 25 Síntesis de 1-acetil-5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridin-2-il]-1H-indazol (compuesto 2)



- 30 1-Acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolanil)-1H-indazol (compuesto de referencia 25-1) (414 mg, 1,45 mmol), 881 mg (5,80 mmol) de fluoruro de cesio, 406 mg (0,580 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina) paladio y 30 ml de 1,2-dimetoxietano se añadieron a 463 mg (1,45 mmol) de 2-bromo-5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etil) piridina (compuesto de referencia 3-2) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo con agitación en una corriente de argón durante 4 horas.

- 35 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 100 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)) y la fracción que contenía el producto deseado se concentró a vacío para dar 155 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 27%).
- 40

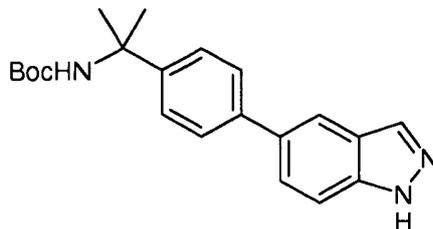
Valor Rf: 0,24 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 395 (M⁺ + 1)

- 45 Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,37 (brs, 9H), 1,69 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 5,00 (brs, 1H), 7,74 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,20 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 8,51 (ddd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 0,7 Hz, J3 = 0,7 Hz, 1H), 8,77 (dd, J1 = 2,4 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H)

(Ejemplo 3)

Síntesis de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-1H-indazol (compuesto 3-1)



5

Tetrahidrofurano (5 ml), 5 ml de metanol y 0,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N se añadieron a 350 mg (0,89 mmol) de 1-acetil-5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-1H-indazol (compuesto 1-1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

10

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces, cada una con 50 ml. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró *a vacío*. Los cristales resultantes se lavaron con 5 ml de metanol y 20 ml de dietil éter para dar 209 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 67%).

15

Valor Rf: 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 352 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,35 (brs, 9H), 1,53 (s, 6H), 7,21 (brs, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59-7,63 (m, 3H), 7,66 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J1 = 1,7 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 13,10 (brs, 1H)

20

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto 3-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 3-1.

25

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-1H-indazol (compuesto 3-2)

Valor Rf: 0,17 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 353 ($M^+ + 1$)

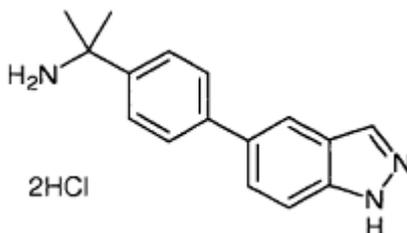
Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,39 (brs, 9H), 1,69 (s, 6H), 5,02 (brs, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,76 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,14 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,35-8,36 (m, 1H), 8,75 (dd, J1 = 2,4 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 10,21 (brs, 1H)

30

(Ejemplo 4)

35

Síntesis del diclorhidrato de 5-[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]-1H-indazol (compuesto 4-1)



Etanol (4 ml) y 8 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno 4N /1,4-dioxano se añadieron a 285 mg (0,63 mmol) de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-1H-indazol (compuesto 3-1) y la mezcla se agitó en una corriente de argón a temperatura ambiente durante 2,5 horas.

45

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se concentró *a vacío*. El residuo resultante se disolvió en 1,5 ml de metanol, se añadieron 10 ml de 1,4-dioxano a lo anterior y el sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó con dietil éter para dar 130 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 63%).

Punto de fusión: 268 a 270°C (descomposición)

Valor Rf: 0,30 (cloroformo : metanol : amoniacos acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (CI, m/z): 252 ($M^+ + 1$)

50

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,68 (s, 6H), 7,62-7,66 (m, 3H), 7,69 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,06 (dd, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,67 (brs, 3H)

5 Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos 4-2 a 4-21 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 4-1. En la síntesis del compuesto de referencia 5-15, sin embargo, se utilizó una cromatografía líquida de alto rendimiento (disolvente de elución: disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,03% en volumen : acetonitrilo = 70:30 (v/v)) para la separación y la purificación. En este caso, el producto se convirtió de clorhidrato en trifluoroacetato.

10 Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-1H-indazol (Compuesto 4-2)

Punto de fusión: 271 a 273 °C (descomposición)

Valor Rf: 0,31 (cloroformo : metanol : amoniaco acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (CI, m/z): 253 ($M^+ + 1$)

15 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,72 (s, 6H), 7,63-7,68 (m, 1H), 8,11-8,13 (m, 2H), 8,15 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 8,72 (brs, 3H), 8,85-8,86 (m, 1H)

20 Diclrorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-nitro-1H-indazol (compuesto 4-3)

Valor Rf: 0,40 (cloroformo : metanol : amoniaco acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 298 ($M^+ + 1$)

25 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,73 (s, 6H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,02 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,75-8,85 (m, 4H)

25 Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)-3-cloropiridin-2-il]-1H-indazol (compuesto 4-4)

Punto de fusión: 179 a 182° C Valor Rf: 0,47 (cloroformo : metanol : amoniaco acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (CI, m/z): 287 ($M^+ + 1$)

30 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,73 (s, 6H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,13-8,14 (m, 1H), 8,18 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,85-8,98 (m, 3H)

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-etil-1H-indazol (compuesto 4-5)

35 Punto de fusión: 247 a 255° C (descomposición) Valor Rf: 0,44 (cloroformo : metanol : amoniaco acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (CI, m/z): 281 ($M^+ + 1$)

40 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,78 (s, 6H), 2,97 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,43-8,47 (m, 1H), 9,00-9,21 (m, 4H)

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropil-1H-indazol (compuesto 4-6)

45 Punto de fusión: 209 a 213° C (descomposición)

Valor Rf: 0,47 (cloroformo : metanol : amoniaco acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (CI, m/z): 293 ($M^+ + 1$)

50 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,47-0,53 (m, 2H), 0,86-0,93 (m, 2H), 1,78 (s, 6H), 2,41-2,50 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H), 8,99-9,10 (m, 4H)

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-vinil-1H-indazol (compuesto 4-7)

55 Punto de fusión: 162 a 166° C (descomposición)

Valor Rf: 0,35 (cloroformo : metanol : amoniaco acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (CI, m/z): 279 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,75 (s, 6H), 5,59 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J_1 = 17,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J_1 = 17,8$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,91-8,98 (m, 4H)

60 Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-(2-hidroxietil)-1H-indazol (compuesto 4-8)

Valor Rf: 0,44 (cloroformo : metanol : amoniaco acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (CI, m/z): 297 ($M^+ + 1$)

65 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,74 (s, 6H), 3,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz,

1H), 8,23 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,59-8,82 (m, 3H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indazol (compuesto 5-4-9)

5 Punto de fusión: 195 a 201 °C (descomposición)

Valor Rf: 0,32 (cloroformo : metanol : amoniacu acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (Cl, m/z): 283 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,76 (s, 6H), 4,26 (s, 3H), 7,31 (dd, J1 = 8,6 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,39-8,47 (m, 1H), 8,52-8,53 (m, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,97-9,13 (m, 3H)

10

Triclorhidrato de 5-[5-(1-aminociclopentil)piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indazol (compuesto 4-10)

Punto de fusión: 195 a 203 °C (descomposición)

Valor Rf: 0,41 (cloroformo : metanol : amoniacu acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (Cl, m/z): 309 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,70-2,05 (m, 4H), 2,20-2,37 (m, 4H), 4,26 (s, 3H), 7,31 (dd, J1 = 8,6 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,34-8,40 (m, 1H), 8,52-8,53 (m, 1H), 8,79-8,95 (m, 4H)

15

20

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-etoxi-1H-indazol (compuesto 4-11)

Propiedad: polvo amarillo

Punto de fusión: 198 a 201 °C

Valor Rf: 0,39 (cloroformo : metanol : amoniacu acuoso al 28% = 10:1:0,1 (v/v/v))

Espectro de masa (Cl, m/z): 297 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,77 (s, 6H), 4,58 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 7,32 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,44-8,51 (m, 2H), 8,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,00-9,18 (m, 3H)

25

30

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-isopropoxi-1H-indazol (compuesto 4-12)

Punto de fusión: 211 a 213 °C (descomposición)

Valor Rf: 0,39 (cloroformo : metanol : amoniacu acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (Cl, m/z): 311 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,74 (s, 6H), 4,77-4,86 (m, 1H), 7,34 (dd, J1 = 8,7 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,23-8,35 (m, 2H), 8,87 (brs, 3H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H)

35

40

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-etilpropil)piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indazol (compuesto 4-13)

Punto de fusión: 204 a 206 °C (descomposición)

Valor Rf: 0,41 (cloroformo : metanol : amoniacu acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (Cl, m/z): 311 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,95-2,25 (m, 4H), 4,29 (s, 3H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,35-8,47 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,87-8,94 (m, 1H), 9,00-9,24 (m, 3H)

45

50

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-n-propoxi-1H-indazol (compuesto 4-14)

Punto de fusión: 194 a 198 °C (descomposición)

Valor Rf: 0,38 (cloroformo : metanol : amoniacu acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (Cl, m/z): 311 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68-1,80 (m, 8H), 4,46 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,33 (dd, J1 = 8,7 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40-8,44 (m, 2H), 8,95-9,08 (m, 4H)

55

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-difluorometoxi-1H-indazol (compuesto 4-15)

Punto de fusión: 170 a 173 °C

Valor Rf: 0,37 (cloroformo : metanol : amoniacu acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masa (Cl, m/z): 319 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,73 (s, 6H), 7,31 (t, $^2J_{F-H} = 73,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J1 = 8,3 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,69 (brs, 3H), 8,90 (dd, J1 = 2,4 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H)

60

65

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-etilpropil)piridin-2-il]-4-etoxi-1H-indazol (compuesto 4-16)

Punto de fusión: 200 a 202° C (descomposición)

Valor Rf: 0,49 (cloroformo : metanol : amoniacado acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

5 Espectro de masas (CI, m/z): 325 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,95-2,30 (m, 4H), 4,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,8 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,40-8,55 (m, 2H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,00-9,25 (m, 3H)

10 Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-(pirazol-4-il)-1H-indazol (compuesto 4-17)

Valor Rf: 0,17 (cloroformo : metanol : amoniacado acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 319 ($M^+ + 1$)

15 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,71 (s, 6H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,59 (m, 4H), 7,97-8,00 (m, 1H), 8,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,71-8,80 (m, 3H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-hidroxi-1H-indazol (compuesto 4-18)

Punto de fusión: 255 a 260° C (descomposición)

Valor Rf: 0,40 (cloroformo : metanol : amoniacado acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

20 Espectro de masas (CI, m/z): 269 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,74 (s, 6H), 7,08 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 0,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,89-9,01 (m, 3H)

25

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropiloxi-1H-indazol (compuesto 4-19)

Punto de fusión: 203 a 205° C (descomposición)

Valor Rf: 0,52 (cloroformo : metanol : amoniacado acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

30 Espectro de masa (CI, m/z): 309 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,88-0,92 (m, 4H), 1,76 (s, 6H), 4,53-4,56 (m, 1H), 7,31 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 0,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,47-8,51 (m, 1H), 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,00-9,12 (m, 3H)

35 Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-etilpropil)piridin-2-il]-4-ciclopropiloxi-1H-indazol (compuesto 4-20)

Punto de fusión: 207 a 209° C (descomposición)

Valor Rf: 0,58 (cloroformo : metanol : amoniacado acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

40 Espectro de masas (CI, m/z): 337 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,85-0,91 (m, 10H), 1,85-2,31 (m, 4H), 4,50-4,59 (m, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,30-8,42 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,80-8,95 (m, 1H), 8,91-9,20 (m, 3H)

Triclorhidrato de 5-[5-(1-amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropilmetiloxi-1H-indazol (compuesto 4-21)

45

Punto de fusión: 270 a 272° C (descomposición)

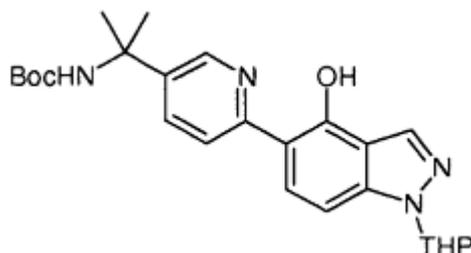
Valor Rf: 0,68 (cloroformo : metanol : amoniacado acuoso al 28% = 5:1:0,01 (v/v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 323 ($M^+ + 1$)

50 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,25-0,34 (m, 2H), 0,45-0,53 (m, 2H), 1,11-1,26 (m, 1H), 1,78 (s, 6H), 4,35 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,35 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,55-8,65 (m, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,08-9,30 (m, 3H)

(Ejemplo 5)

Síntesis de 5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-hidroxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 5-1)



5

Tetrahidrofurano (50 ml) y 100 ml de etanol se añadieron a 7,55 g (13,9 mmol) de 4-benciloxi-5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridin-2-il]-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 1-2), a continuación se añadieron a lo anterior 3,32 g de una suspensión de paladio-carbono (húmedo) al 5% en 50 ml de etanol y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos.

10

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 200 ml de n-hexano a lo anterior y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar 5,70 g del compuesto del título como un polvo de color amarillo (rendimiento: 91%).

15

Valor Rf: 0,45 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 453 ($M^+ + 1$)

20

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,37 (brs, 9H), 1,60-1,85 (m, 9H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,97 (brs, 1H), 5,65-5,70 (m, 1H), 7,06 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,75-7,86 (m, 3H), 8,24 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 15,84 (brs, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto 5-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 5-1.

25

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-hidroxi-2-(tetrahidrofuran-2-il)-2H-indazol (compuesto 5-2)

Valor Rf: 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 452 (M^+)

30

Espectro RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,34 (brs, 9H), 1,51-1,90 (m, 9H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,93-4,10 (m, 1H), 5,67-5,73 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,35 (brs, 1H), 7,83 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 16,07 (brs, 1H)

35

5-[4-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-fenil]-4-hidroxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 5-3)

Valor Rf: 0,24 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

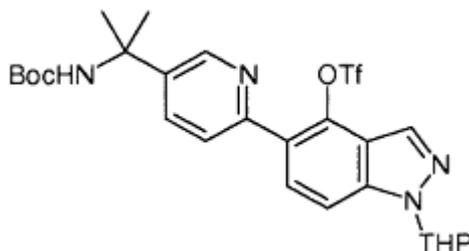
Espectro de masas (CI, m/z): 452 ($M^+ + 1$)

40

Espectro RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,35 (brs, 9H), 1,48-1,58 (m, 8H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,34-2,49 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 5,73-5,78 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 10,07 (brs, 1H)

(Ejemplo 6)

45 Síntesis de 5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridin-2-il]-1-(tetrahidropiran-2-il)-4-trifluorometanosulfoniloxi-1H-indazol (compuesto 6-1)



Una disolución de 1,61 ml (9,57 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico en 15 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota a una disolución de 2,26 g (4,99 mmol) de 5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-hidroxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 5-1) y 4,35 ml (23,9 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 50 ml de cloruro de metileno a 0° C durante 30 minutos y la mezcla se agitó durante 20 minutos.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 40 ml de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con 100 ml de cloroformo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 4:1 a 2:1 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró a vacío para dar 2,80 g del compuesto del título como una sustancia ligeramente espumosa de color amarillo (rendimiento: 96%).

Valor Rf: 0,41 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 585 (M⁺ + 1)

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,38 (brs, 9H), 1,60-1,84 (m, 9H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 5,01 (brs, 1H), 5,76-5,80 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 0,9 Hz, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,80 (dd, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 0,9 Hz, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos 6-2 a 6-3 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 6-1.

5-[4-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-fenil]-2-(tetrahidropiran-2-il)-4-trifluorometanosulfoniloxi-2H-indazol (compuesto 6-2)

Valor Rf: 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 583 (M⁺)

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,34 (brs, 9H), 1,53 (s, 6H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,95-2,02 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 5,87-5,92 (m, 1H), 7,23 (brs, 1H), 7,42-7,48 (m, 5H), 7,86 (dd, J = 8,9 Hz, J₂ = 0,9 Hz, 1H), 8,58-8,59 (m, 1H)

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-2-(tetrahidropiran-2-il)-4-trifluorometano-sulfoniloxi-2H-indazol (compuesto 6-3)

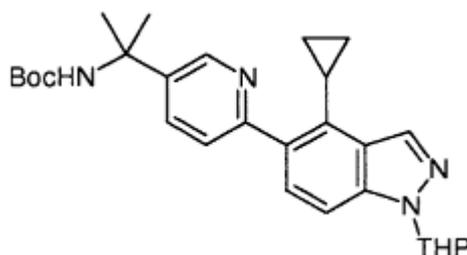
Valor Rf: 0,56 (n-hexano : acetato de etilo = 1:2 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 585 (M⁺ + 1)

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,09 (brs, 9H), 1,44-1,80 (m, 9H), 1,89-2,36 (m, 3H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 1H), 5,88-5,93 (m, 1H), 7,34 (brs, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,81-7,91 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

(Ejemplo 7)

Síntesis de 5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 7-1)



Se añadió ácido ciclopropilborónico (206 mg, 2,40 mmol), 556 mg (2,40 mmol) de óxido de plata (I), 365 mg (2,40 mmol) de fluoruro de cesio, 185 mg (0,160 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio y 20 ml de 1,2-dimetoxietano se añadieron a 468 mg (0,801 mmol) de 5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridin-2-il]-1-(tetrahidropiran-2-il)-4-trifluorometanosulfoniloxi-1H-indazol (compuesto 6-1) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo con agitación en una corriente de argón durante 30 minutos.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 100 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 3:1 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia

deseada se concentró *a vacío* para dar 260 mg del compuesto del título como un polvo de color ligeramente anaranjado (rendimiento: 68%).

Valor Rf: 0,33 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (Cl, m/z): 477 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,55-0,61 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 2H), 1,37 (brs, 9H), 1,60-1,86 (m, 9H), 2,06-2,21 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,99 (brs, 1H), 5,70-5,75 (m, 1H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,74 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,76 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H)

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto 7-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 7-1.

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-1-(tetrahidropiran-2-il)-4-vinil-1H-indazol (compuesto 7-2)

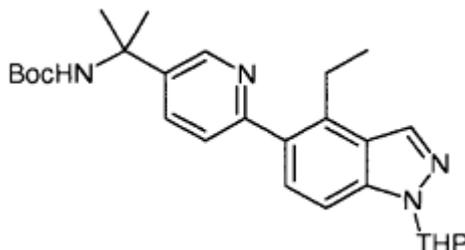
Valor Rf: 0,37 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (Cl, m/z): 463 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,38 (brs, 9H), 1,68-1,82 (m, 9H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,54-2,67 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,99 (brs, 1H), 5,56 (dd, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 5,74-5,78 (m, 1H), 5,90 (dd, $J_1 = 17,8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J_1 = 17,8$ Hz, $J_2 = 11,2$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,77 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H)

(Ejemplo 8)

Síntesis de 5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-etil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 8)



Una suspensión de 80 mg paladio-carbono (húmedo) al 5% en 5 ml de etanol se añadió a una disolución de 155 mg (0,335 mmol) de 5-[5-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)piridin-2-il]-1-(tetrahidropiran-2-il)-4-vinil-1H-indazol (compuesto 7-2) en 10 ml de etanol y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se filtró y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; tolueno:acetato de etilo = 6:1 (v/v)) y la fracción que contenía la sustancia deseada se concentró *a vacío* para dar 120 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 77%).

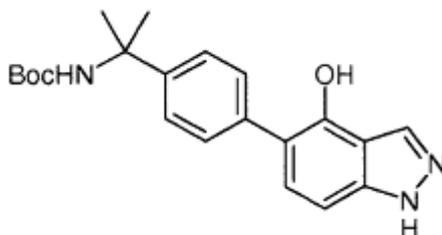
Valor Rf: 0,38 (tolueno : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

Espectro de masas (Cl, m/z): 465 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,38 (brs, 9H), 1,66-1,82 (m, 9H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,54-2,66 (m, 1H), 3,02 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,98 (brs, 1H), 5,71-5,76 (m, 1H), 7,36 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,75 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H)

(Ejemplo 9)

Síntesis de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-4-hidroxi-1H-indazol (compuesto 9)



5

1,4-Dioxano (15 ml) y 30 ml de etanol se añadieron a 2,17 g (4,01 mmol) de 4-benciloxi-5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 1-5a), a continuación se añadió a lo anterior 1,00 g de una suspensión de paladio-carbono (húmedo) al 5% en 10 ml de etanol y la mezcla se agitó a en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas.

10

Después de esto, la disolución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadieron tetrahidrofurano (30 ml) y 30 ml de etanol. A continuación se añadió a lo anterior 1,10 g de una suspensión de paladio-carbono (húmedo) al 5% en 10 ml de etanol y la mezcla se agitó a en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas.

15

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano, se añadió n-hexano a lo anterior y el sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó con n-hexano para dar 1,14 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 78%).

20

Valor Rf: 0,25 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

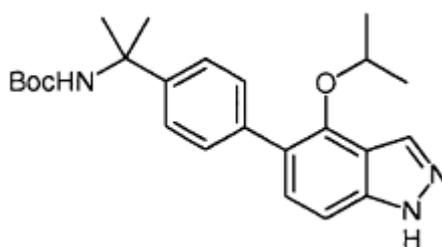
Espectro de masas (CI, m/z): 368 (M⁺ + 1)

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,35 (brs, 9H), 1,53 (s, 6H), 7,02 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 0,8 Hz, 1H), 7,14 (brs, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26-8,27 (m, 1H), 9,88 (brs, 1H), 12,91 (brs, 1H)

25

(Ejemplo 10)

30 Síntesis de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-4-isopropoxi-1H-indazol (compuesto 10-1)



Se añadieron carbonato de potasio (289 mg, 2,09 mmol) y 5 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron a 256 mg (0,697 mmol) de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-4-hidroxi-1H-indazol (compuesto 9). Después de esto, se añadió a lo anterior una disolución de 118 mg (0,694 mmol) de yoduro de isopropilo en 1 ml de N,N-dimetilformamida con agitación en una corriente de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

35

Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)) y la fracción que contenía el producto deseado se concentró a vacío. Los cristales brutos resultantes se disolvieron en tetrahidrofurano, se añadió n-hexano a lo anterior y el sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó con n-hexano para dar 173 mg del compuesto del título como un polvo de color ligeramente anaranjado (rendimiento: 61%).

40

45

Valor Rf: 0,41 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 410 (M⁺ + 1)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,08 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,34 (brs, 9H), 1,53 (s, 6H), 4,34-4,44 (m, 1H), 7,15 (brs, 1H), 7,27 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,12-8,14 (m, 1H), 13,10 (brs, 1H)

5 Como se indica a continuación en el presente documento, los compuestos 10-2 a 10-3 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 10-1.

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-isopropoxi-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 10-2)

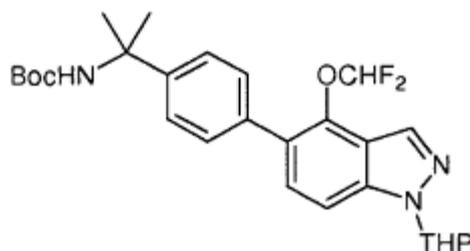
10 Valor Rf: 0,27 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))
 Espectro de masas (Cl, m/z): 495 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,34 (brs, 9H), 1,50-1,80 (m, 9H), 1,90-2,16 (m, 2H), 2,20-2,36 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,50-4,62 (m, 1H), 5,71-5,77 (m, 1H), 7,29 (brs, 1H), 7,38 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 0,9 Hz, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 1H)

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-ciclopropilmetiloxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 10-3)

20 Valor Rf: 0,57 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 (v/v))
 Espectro de masas (Cl, m/z): 507 ($M^+ + 1$)
 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6): 0,20-0,28 (m, 2H), 0,42-0,51 (m, 2H), 1,12-1,40 (m, 10H), 1,56-1,63 (m, 8H), 1,69-1,84 (m, 1H), 1,91-2,11 (m, 2H), 2,31-2,47 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,86-3,97 (m, 1H), 4,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,81-5,86 (m, 1H), 7,30 (brs, 1H), 7,45 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H), 8,30-8,31 (m, 1H), 8,58-8,64 (m, 1H)

(Ejemplo 11)

30 Síntesis de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-4-difluorometoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 11-1)



35 Se añadieron carbonato de cesio (1,47 g, 4,51 mmol) y 458 mg (3,00 mmol) de clorodifluoroacetato de sodio a una disolución de 680 mg (1,50 mmol) de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-4-hidroxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol (compuesto 5-3) en 10 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó en una corriente de argón a 100° C durante 45 minutos.

40 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 50 ml de tolueno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)) y la fracción que contenía el producto deseado se concentró a vacío para dar 343 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco (rendimiento: 46%).

45 Valor Rf: 0,46 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))
 Espectro de masas (Cl, m/z): 501 (M^+)
 50 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,35 (brs, 9H), 1,48-1,85 (m, 9H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,34-2,57 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 5,89-5,95 (m, 1H), 7,10 (t, $^2J_{F-H} = 74,0$ Hz, 1H), 7,18 (brs, 1H), 7,37-7,48 (m, 4H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H)

55 Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto 11-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 11-1.

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-difluorometoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol
(compuesto 11-2)

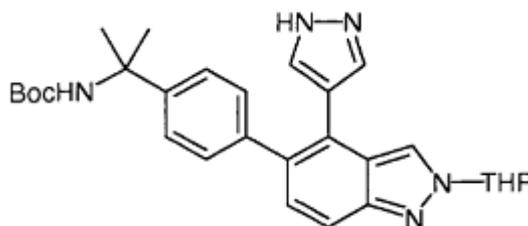
Valor Rf: 0,29 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 (v/v))

5 Espectro de masas (CI, m/z): 503 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,34 (brs, 9H), 1,50-1,86 (m, 9H), 1,96-2,12 (m, 2H), 2,34-2,53 (m, 1H), 3,72-3,83 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 5,89-5,96 (m, 1H), 7,26 (t, $^2J_{F-H} = 74,0$ Hz, 1H), 7,33 (brs, 1H), 7,72 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,76-7,88 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,66 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H)

10 (Ejemplo 12)

Síntesis de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-4-(pirazol-4-il)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol
(compuesto 12-1)



15

1-terc-Butoxicarbonil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolanil)pirazol (312 mg, 1,06 mmol), 123 mg (0,106 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio, 5 ml de 1,2-dimetoxietano y 2 ml de una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M se añadieron a 310 mg (0,531 mmol) de 5-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-(tetrahidropiran-2-il)-4-trifluorometanosulfonilo-2H-indazol (compuesto 6-2) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo con agitación en una corriente de argón durante 30 minutos. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron a lo anterior 5 ml de metanol y 1 ml de una disolución de hidróxido sódico 1N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

20

25 Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)) y la fracción que contenía el producto deseado se concentró a vacío para dar 215 mg del compuesto del título como un polvo de color ligeramente amarillo (rendimiento: 81%).

30

Valor Rf: 0,20 (n-hexano : acetato de etilo = 1:2 (v/v))

Espectro de masas (CI, m/z): 502 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,38 (brs, 9H), 1,64-1,83 (m, 9H), 2,04-2,25 (m, 3H), 3,74-3,83 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 4,95 (brs, 1H), 5,66-5,71 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,69 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 1H), 8,20-8,21 (m, 1H)

35

Como se indica a continuación en el presente documento, el compuesto 12-2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de producción del compuesto 12-1.

40

5-[5-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1-metiletil)-piridin-2-il]-4-(pirazol-4-il)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-indazol (compuesto 12-2)

Valor Rf: 0,22 (acetato de etilo)

Espectro de masas (CI, m/z): 503 ($M^+ + 1$)

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,37 (brs, 9H), 1,65-1,80 (m, 9H), 2,04-2,25 (m, 3H), 3,75-3,83 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 4,98 (brs, 1H), 5,66-5,71 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,46-7,57 (m, 4H), 7,73 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 8,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H)

45

50 [Ejemplos de preparaciones farmacéuticas]

Los ejemplos generales de preparaciones farmacéuticas para los compuestos de la presente invención son los siguientes.

55 1) Comprimidos

Formulación 1 (cantidades en 100 mg)
Compuesto de la presente invención 1 mg

5 Lactosa 66,4 mg
Almidón de maíz 20 mg
Carboximetilcelulosa de calcio 6 mg
Hidroxipropilcelulosa 4 mg
Estearato de magnesio 0,6 mg

10 El comprimido con la formulación anterior se recubrió con 2 mg de un agente de revestimiento (agente de revestimiento habitual tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol y resina de silicona) para preparar el comprimido recubierto deseado. Otros comprimidos también se prepararon de la misma forma. Además, se pueden preparar los comprimidos deseados cuando se cambian de forma adecuada los tipos y cantidades del compuesto de la presente invención y los aditivos.

15 2) Cápsulas

20 Formulación 2 (cantidades en 150 mg)
Compuesto de la presente invención 5 mg
Lactosa 145 mg

Se pueden preparar las preparaciones en cápsula deseadas cuando se cambian de forma adecuada las relaciones de mezcla entre el compuesto de la presente invención y la lactosa.

25 3) Colirios

30 Formulación 3 (cantidades en 100 ml)
Compuesto de la presente invención 100 mg
Cloruro de sodio 900 mg
Polysorbate 80 200 mg
Hidróxido de sodio c.s.
Ácido clorhídrico c.s.
Agua purificada estéril c.s.

35 Se pueden preparar los colirios deseados cuando se cambian de forma adecuada los tipos y cantidades del compuesto y los aditivos.

[Ensayos farmacológicos]

40 A. Ensayo para evaluar la actividad inhibidora de la quinasa Rho

45 Para evaluar la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidor de la quinasa Rho, las actividades inhibidoras de los compuestos de la presente invención se evaluaron y se investigaron de acuerdo con los métodos de Kaibuchi, y col. citados en *J. Biol. Chem.*, 274, 32418, 1999 y también en los métodos mencionados en el manual de instrucciones para su uso incluido en el ROCK II activado comercial [Upstate Biotechnology, nº de catálogo 14-338, (5 unidades/50 µl)]. Con respecto a los compuestos de ensayo, se utilizaron los compuestos 4-1 a 4-21.

(Preparación de los reactivos)

50 1) Preparación del tampón

55 Se preparó un tampón tal como para preparar tris(hidroximetil)aminometano (Tris) (pH 7,5), 50 mM, ácido etilenglicol bis(β-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 2 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), 1 mM, cloruro de magnesio (MgCl₂) 5 mM, fosfato de β-glicerol, 5 mM, y ditioneitol (DTT), 2 mM, mezclándolos.

2) Preparación de una disolución 300 mM de ATP [γ -³²P] ATP

60 Una mezcla líquida de una disolución de ATP 10 mM con una disolución comercial de [γ -³²P] ATP [NEN, nº de código NEG-002A] se diluyó en el tampón para preparar una disolución de [γ -³²P] ATP 300 mM.

3) Preparación de una disolución de ROCK II activado.

65 Una disolución comercial de ROCK II activado [Upstate Biotechnology, nº de catálogo 14-338, (5 unidades/50 µl)] se diluyó hasta una concentración de 1/100 con el tampón para preparar una disolución de ROCK II activado.

4) Preparación de una disolución de sustrato 1 mM

Un S6 Kinase Substrate Peptide [Upstate Biotechnology, nº de catálogo 12-124,] (2 mg) se disolvió en agua destilada para preparar una disolución de sustrato 1 mM.

5

5) Preparación de una disolución de compuesto de ensayo

Un compuesto de ensayo se disolvió en una disolución acuosa de dimetil sulfóxido al 10%. (Método de evaluación)

10

1) El compuesto de ensayo se colocó en un microtubo.

2) La disolución de [γ -³²P] ATP 300 mM se añadió al microtubo, seguido por enfriamiento a 4 °C.

3) Después de esto, se añadió a cada microtubo una disolución de ROCK II permanentemente activada, disolución de sustrato 1 mM y tampón en dicho orden, y el conjunto se mezcló y enfrió de nuevo a 4° C.

4) El microtubo se colocó en una incubadora (30°C) y la mezcla se sometió a reacción durante 15 minutos.

15

5) Tras enfriar a 4 °C, se añadió una disolución de ácido fosfórico 250 mM (5 μ l) a cada microtubo para detener la reacción.

6) La disolución de reacción (30 μ l) se capturó desde cada microtubo y se esparció sobre un papel de filtro (Whatman P81) de forma que el producto de la reacción (sustrato fosforilado) se adsorbió sobre el papel de filtro.

20

7) El papel de filtro se transfirió a un matraz en el que se colocó una disolución de ácido fosfórico 75 mM y se agitó durante 5 minutos de forma que todo el [γ -³²P] ATP sin reacción se eliminara por lavado. La operación de lavado se llevó a cabo cuatro veces.

8) Después de esto, el papel de filtro se sumergió en etanol para deshidratarlo y la cantidad de energía (radioactividad) del producto de reacción adsorbida en el papel de filtro se midió con un contador de centelleo en medio líquido.

25

(Cálculo de la CI₅₀)

El valor de la CI₅₀ se calculó mediante un ajuste XL (IDBS). (Cálculo del valor de Ki)

30

El valor de Ki se calcula mediante la siguiente fórmula. S es la concentración de ATP contenido en la disolución de reacción mientras que Km es la constante de Michaelis-Menten.

$$K_i = CI_{50} / (1 + S/K_m)$$

35

(Resultados y consideraciones)

Los resultados cuando los compuestos 4-1 a 4-21 se utilizaron como compuestos de ensayo se muestran en la Tabla 1.

40

Tabla 1

Compuestos de ensayo	Valor de Ki (nM)
Compuesto 4-1	19
Compuesto 4-2	20
Compuesto 4-3	199
Compuesto 4-4	86
Compuesto 4-5	15
Compuesto 4-6	2,7
Compuesto 4-7	17
Compuesto 4-8	234
Compuesto 4-9	27
Compuesto 4-10	27
Compuesto 4-11	45
Compuesto 4-12	84
Compuesto 4-13	38
Compuesto 4-14	39

Compuestos de ensayo	Valor de Ki (nM)
Compuesto 4-15	6,9
Compuesto 4-16	35
Compuesto 4-17	56
Compuesto 4-18	55
Compuesto 4-19	28
Compuesto 4-20	34
Compuesto 4-21	146

5 Como es evidente de la Tabla 1, todos los compuestos de la presente invención mostraron una excelente acción inhibitoria de la quinasa Rho. De los resultados anteriormente mencionados, se ha descubierto que el compuesto de la presente invención es muy útil como agente de tratamiento para enfermedades en las que está implicada la quinasa Rho.

B. Ensayo para medir la acción reductora de la presión intraocular

10 Para comprobar la utilidad de los compuestos de la presente invención como agentes terapéuticos del glaucoma, se evaluó su acción reductora de la presión intraocular cuando el compuesto de la presente invención se administró por vía tópica en el ojo de macacos (*Macaca fascicularis*) (sexo: varón; comprendiendo un grupo de 2 a 6 monos). Con respecto al compuesto de ensayo, se utilizó el compuesto 4-2 (denominado a partir de ahora en el presente documento como el compuesto de ensayo 1).

15 (Preparación de una disolución de compuesto de ensayo)

El compuesto de ensayo 1 se disolvió en una disolución de glicerol al 2,6%, y se añadió hidróxido de sodio a lo anterior para ajustar el pH (pH 3,5 a 7,0) para preparar una disolución de compuesto de ensayo con una concentración del 1%.

20

(Métodos de ensayo para la hipotensión ocular)

- 1) Una gota de colirio de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% se instiló en cada uno de los dos ojos de macacos (*Macaca fascicularis*) .
- 25 2) La presión intraocular se midió inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y se definió como la presión intraocular inicial.
- 3) El compuesto de ensayo se instiló en uno de los dos ojos del animal experimental (mientras que el otro ojo quedó sin tratar).
- 30 4) Después de 2, 4 y 6 horas tras instilar la disolución de compuesto de ensayo, una gota de colirio de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% se instiló en cada uno de los dos ojos para inducir anestesia local y a continuación se midió la presión intraocular. En cada tiempo se llevó a cabo la medición de la presión intraocular tres veces, y se calculó el valor promedio de las mismas.

35 Como control, solamente se administró por vía tópica un vehículo (disolución de glicerol al 2,6%) en lugar de la disolución de compuesto de ensayo y se llevaron a cabo los mismos procedimientos de ensayo que en los métodos de los puntos 1) a 4) anteriores.

(Resultados y consideraciones)

40 La Fig. 1 muestra los resultados cuando se utilizó el compuesto de ensayo 1. En la Fig., el cambio en la presión intraocular muestra el cambio desde la presión intraocular inicial.

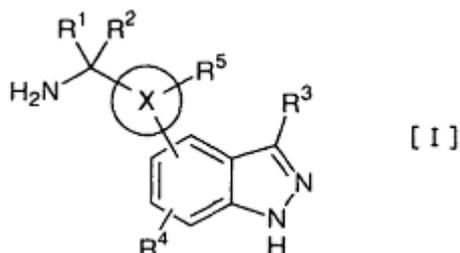
45 Como es evidente de la Fig. 1, el compuesto de la presente invención mostró una excelente acción hipotensiva ocular. De los resultados anteriormente mencionados, se ha descubierto que el compuesto de la presente invención es particularmente útil como agente terapéutico para el glaucoma.

Aplicabilidad industrial

50 La presente invención proporciona un derivado de imidazol novedoso o sal del mismo que tiene una acción inhibitoria de la quinasa Rho y que es útil como agente terapéutico para enfermedades en las que está implicada la quinasa Rho tales como enfermedades oculares entre las que se incluye el glaucoma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una sal del mismo



5

donde

el anillo X es un anillo de piridina;

10 R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6); o

R^1 y R^2 están unidos para formar un anillo de cicloalcano (C_3-C_8) no sustituido;

15 R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con uno o más grupo(s) seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y grupo hidroxiiimino, un grupo alquenilo (C_2-C_8) no sustituido, un grupo carboxilo o un éster o una amida del mismo, un grupo amino o un grupo ciano, donde el éster del grupo carboxilo se ha formado a partir de un resto de grupo carboxilo y un alcohol alquílico y la amida del grupo carboxilo se ha formado a partir de un resto de grupo carboxilo y amoniaco o una alquilamina primaria o secundaria;

20 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquenilo (C_2-C_8) no sustituido, un grupo cicloalcoxi (C_3-C_8) no sustituido, un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y grupo hidroxiiimino, un grupo alquenilo (C_2-C_8) no sustituido, un grupo cicloalquilo (C_3-C_8) no sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino no sustituido, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo heterocíclico monocíclico; y

R^5 es un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno.

25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula [I],

el anillo X es un anillo de piridina;

R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;

R^1 y R^2 pueden estar unidos para formar un anillo de ciclopentano;

30 R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxiiiminometilo, un grupo 1-metilvinilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo amino o un grupo ciano;

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo metoxi, etoxi, n-propiloxi, n-butiloxi, isopropiloxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, aliloxi, ciclopropiloxi, ciclopropilmetiloxi, etilo, vinilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, ciclopropilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, o ciano, o una pirrolidina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, piperidina, anillo de piridina o morfolina; y

35

R^5 es un átomo de hidrógeno o una sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el anillo X está sustituido en la posición 5 del anillo de indazol en la fórmula [I] o una sal del mismo.

40

4. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por los siguientes o una sal de los mismos.

- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-nitro-1H-indazol
- 45 • 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)-3-cloropiridin-2-il]-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-etil-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropil-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-vinil-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-(2-hidroxietil)-1H-indazol
- 50 • 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indazol
- 5-[5-(1-Aminociclopentil)piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-etoxi-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-isopropoxi-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-etilpropil)piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indazol
- 55 • 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-n-propoxi-1H-indazol
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-difluorometoxi-1H-indazol

- 5-[5-(1-Amino-1-etilpropil)piridin-2-il]-4-etoxi-1H-indazol
 - 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-(pirazol-4-il)-1H-indazol
 - 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-etoxi-1H-indazol
 - 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropiloxi-1H-indazol
- 5
- 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropiloxi-1H-indazol y
 - 5-[5-(1-Amino-1-metiletil)piridin-2-il]-4-ciclopropilmetiloxi-1H-indazol
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo.
- 10
6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo para usar como medicamento.
- 15
7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo para usar en el tratamiento del glaucoma.

