

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 609**

51 Int. Cl.:

|                     |           |                     |           |
|---------------------|-----------|---------------------|-----------|
| <b>C07D 401/04</b>  | (2006.01) | <b>A61K 31/437</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 471/04</b>  | (2006.01) | <b>A61K 31/438</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 491/048</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/4427</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 491/052</b> | (2006.01) | <b>A61P 35/00</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 491/147</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>C07D 491/153</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>C07D 495/04</b>  | (2006.01) |                     |           |
| <b>A61K 31/4353</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>A61K 31/4355</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>A61K 31/436</b>  | (2006.01) |                     |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2010 E 10702634 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2398790**

54 Título: **Derivados de 1,4-dihidropiridina sustituidos con indazol bi- y tricíclicos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**18.02.2009 US 207931 P**

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

**24.10.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MICHELS, MARTIN;  
FOLLMANN, MARKUS;  
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;  
ZIMMERMANN, KATJA;  
LOBELL, MARIO;  
TEUSCH, NICOLE y  
YUAN, SHENDONG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 426 609 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,4-dihidropiridina sustituidos con indazol bi- y tricíclicos y usos de los mismos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina sustituidos con indazol bi- y tricíclicos que tienen actividad inhibitora de la proteína tirosina quinasa, a un procedimiento para la fabricación de los mismos y al uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met o afecciones mediadas por c-Met, particularmente el cáncer o otros trastornos proliferativos.

El cáncer es una de las enfermedades comunes más extendidas. Más de 4,4 millones de personas en todo el mundo fueron diagnosticadas con cáncer de mama, colon, ovario, pulmón o próstata en 2002, y más de 2,5 millones de personas fallecieron a causa de estas devastadoras enfermedades (Globocan 2002 Report, <http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>). En 2005, solo en Estados Unidos, se pronosticaron más de 1,25 millones de nuevos casos y más de 500.000 muertes por cáncer. Se esperaba que la mayoría de estos nuevos casos fueran cáncer de colon (~100.000), pulmón (~170.000), mama (~210.000) y próstata (~230.000). Se prevé que aumente tanto la incidencia como la prevalencia del cáncer en aproximadamente un 15 % en los próximos diez años, lo que refleja una tasa de crecimiento medio del 1,4 % (American Cancer Society, "Cancer Facts and Figures 2005"; [http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT\\_1x\\_Cancer\\_Facts\\_Figures\\_2007.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2007.asp)).

Los cánceres pueden surgir de muchos modos, lo que es una de las razones por las que su terapia es difícil. Un modo es la transformación de las células por oncoproteínas, que surgen a partir de proteínas celulares normales por mutaciones genéticas, lo que resulta en una activación no fisiológica de estas proteínas. Una familia de proteínas de las que deriva una serie de oncoproteínas son las tirosina quinasa (por ejemplo, la src quinasa) y, en particular, las tirosina quinasa receptoras (RTK). En las dos últimas décadas, numerosas vías de investigación han demostrado la importancia de la señalización mediada por las tirosina quinasa receptoras (RTK) en la regulación del crecimiento de las células de mamífero. Recientemente, se han obtenido resultados en el campo clínico con inhibidores de moléculas pequeñas selectivos de las tirosina quinasa como agentes antitumorales.

El receptor c-Met también es una tirosina quinasa receptora. Su potencial oncogénico fue identificado a principios de los años 80, cuando se aisló una Met mutada de una línea celular de osteosarcoma humano inducida químicamente que contenía el dominio quinasa del gen Met fusionado a un dominio de dimerización en su extremo N-terminal [C. S. Cooper *et al.*, *Nature* 311: 29-33 (1984)].

La proteína Met celular es una proteína transmembrana heterodimérica sintetizada como un precursor de cadena única de 190 kd [G. A. Rodrigues *et al.*, *Mol. Cell Biol.* 11: 2962-70 (1991)]. El precursor se escinde intracelularmente detrás del residuo de aminoácido 307 para formar la cadena  $\alpha$  de 50 kd y la cadena  $\beta$  de 145 kd, que están conectadas por puentes disulfuro. La cadena  $\alpha$  es completamente extracelular, mientras que la cadena  $\beta$  se extiende por la membrana plasmática. La cadena  $\beta$  se compone de un dominio de sema N-terminal, que junto con la cadena  $\alpha$  media la unión del ligando. El resto del ectodominio de la cadena  $\beta$  se compone de un dominio rico en cisteína y cuatro dominios de inmunoglobulina, y está seguido de la región transmembrana y el dominio intracelular. El dominio intracelular contiene un dominio yuxtmembrana, el dominio quinasa y un dominio C-terminal, que media en la señalización secuencia abajo. Tras la unión del ligando, se produce una dimerización del receptor, y el dominio quinasa es activado por una cascada de etapas de autofosforilación de la tirosina en la región yuxtmembrana (Y1003), el bucle de activación de la quinasa (Y1234 e Y1235) y el dominio carboxi-terminal (Y1349 y Y1356). El Y1349 y Y1356 fosforilados comprenden el sitio de anclaje multisustrato para unir las proteínas adaptadoras necesarias para la señalización de c-Met secuencia abajo [C. Ponzetto *et al.*, *Cell* 77: 261-71 (1994)]. Uno de los sustratos más cruciales para la señalización de c-Met es la proteína adaptadora de andamiaje Gab1, que se une bien a Y1349 o a Y1356 a través de un sitio de unión fosfotirosina poco habitual (denominado mbs: sitio de unión met) que causa una señal intracelular prolongada única. Otro sustrato importante es la proteína adaptadora Grb2. Dependiendo del contexto celular, estos adaptadores median en la activación de diversas vías de señales intracelulares como las de señalización a través de ERK/MAPK, PI3K/Akt, Ras, JNK, STAT, NF $\kappa$ B y  $\beta$ -catenina.

c-Met es únicamente activado por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión, y sus variantes de corte y empalme, que es su único ligando biológicamente activo conocido [L. Naldini *et al.*, *Oncogene* 6: 501-4 (1991)]. HGF tiene una estructura distinta que revela similitudes con proteinasas de la familia del plasminógeno. Se compone de un dominio amino-terminal seguido por cuatro dominios Kringle y un dominio de homología de serina proteasa, que no es enzimáticamente activo. Igual que c-Met, HGF se sintetiza como un precursor inactivo de cadena única (pro-HGF), que es escindido extracelularmente por serina proteasas (por ejemplo, activadores del plasminógeno y factores de coagulación) y se convierte en un heterodímero de cadena  $\alpha$  y  $\beta$  activo ligado a disulfuro. HGF se une a proteoglicanos de heparán sulfato con una alta afinidad, lo que lo mantiene asociado principalmente con la matriz extracelular y limita su difusión. Los análisis de estructura cristalina indican que el HGF forma un dímero, que tras la unión a c-Met induce la dimerización del receptor.

HGF es expresado por las células mesenquimales, y su unión a c-Met, que se expresa ampliamente, en particular, en las células epiteliales, produce efectos pleiotrópicos en varios tejidos, incluyendo las células epiteliales, endoteliales, neuronales y hematopoyéticas. Los efectos incluyen, en general, uno o la totalidad de los siguientes fenómenos: i) la estimulación de la mitogénesis; el HGF se identificó por su actividad mitogénica sobre los

hepatocitos; ii) la estimulación de la invasión y la migración; en un enfoque experimental independiente, el HGF se identificó como factor de dispersión basándose en su inducción de la motilidad celular ("dispersión"); y iii) la estimulación de la morfogénesis (tubulogénesis). El HGF induce la formación de túbulos ramificados a partir de células de riñón canino en una matriz de colágeno. Además, las pruebas obtenidas en ratones modificados genéticamente y experimentos de cultivo celular indican que c-Met actúa como un receptor de supervivencia y protege las células de la apoptosis [N. Tomita *et al.*, "Circulation" 107: 1411-1417 (2003); S. Ding *et al.*, "Blood" 101: 4816-4822 (2003); Q. Zeng *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277: 25203-25208 (2002); N. Horiguchi *et al.*, "Oncogene" 21: 1791-1799 (2002); A. Bardelli *et al.*, *Embo J.* 15: 6205-6212 (1996); P. Longati *et al.*, *Cell Death Differ.* 3: 23-28 (1996); E. M. Rosen, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 47: 227-234 (1993)]. La ejecución coordinada de estos procesos biológicos por parte del HGF produce un programa genético específico que se denomina "crecimiento invasivo".

En condiciones normales, c-Met y HGF son esenciales para el desarrollo embrionario en ratones, en particular, para el desarrollo de la placenta y del hígado, y para la migración direccional de mioblastos de los somitas de las extremidades. La alteración genética de los genes c-Met o HGF da lugar a fenotipos idénticos, lo que demuestra su interacción única. El papel fisiológico de c-Met/HGF en el organismo adulto es menos conocido, pero las pruebas experimentales sugieren que están implicados en la cicatrización de heridas, la regeneración de tejidos, la hematopoyesis y la homeostasis tisular.

La identificación de la oncoproteína TPR-MET fue un primer indicio de que c-Met puede desempeñar un papel en la génesis tumoral. Se han obtenido más pruebas sustanciales de una serie de diferentes enfoques experimentales. La sobreexpresión de c-Met o HGF en líneas celulares humanas y murinas induce génesis tumoral y un fenotipo metastásico cuando se expresa en ratones atímicos. La sobreexpresión transgénica de c-Met o HGF induce la génesis tumoral en ratones.

Lo más intrigante es que se han identificado mutaciones de sentido erróneo de c-Met o mutaciones que activan el receptor en los carcinomas renales papilares esporádicos y hereditarios (HPRC), así como en otros tipos de cáncer como el cáncer de pulmón, gástrico, hígado, cabeza y cuello, ovario y cerebro. Lo significativo es que las mutaciones de c-Met específicas producidas en las familias de HPRC se segregan con la enfermedad, formando una relación de causalidad entre la activación de c-Met y el cáncer humano [L. Schmidt *et al.*, *Nat. Genet.* 16: 68-73 (1997); B. Zbar *et al.*, *Adv. Cancer Res.* 75: 163-201 (1998)]. Las mutaciones de activación con las actividades más fuertes de transformación se encuentran en el bucle de activación (D1228N/H y Y1230H/D/C) y en el bucle P + 1 adyacente (M1250T). Se han encontrado otras mutaciones adicionales más débiles cerca del bucle catalítico y dentro del lóbulo A del dominio quinasa. Por otra parte, se han observado algunas mutaciones en el dominio yuxtamembrana de c-Met en los tumores de pulmón que no activan directamente la quinasa, sino que más bien estabilizan la proteína haciéndola resistente a la ubiquitinación y la posterior degradación [M. Kong-Beltran *et al.*, *Cancer Res.* 66: 283-9 (2006); T. E. Taher *et al.*, *J. Immunol.* 169: 3793-800 (2002); P. Peschard *et al.*, *Mol. Cell* 8: 995-1004 (2001)]. Curiosamente, las mutaciones somáticas de c-Met se asocian con un aumento de la agresividad y metástasis extensivas en diversos cánceres. Si bien la frecuencia de la línea germinal y las mutaciones somáticas es baja (inferior al 5 %), se han observado otros mecanismos principales que conducen a una desregulación de la señalización de c-Met, en ausencia de mutaciones, por mecanismos paracrinos o autocrinos. Se ha observado la activación paracrina en tumores que derivan de las células mesenquimales, como los osteosarcomas o rhabdomyosarcomas, que producen fisiológicamente HGF, y en glioblastomas y carcinomas de mama que son de origen ectodérmico.

Sin embargo, los casos más frecuentes son carcinomas donde c-Met se sobreexpresa, como se ha observado en los carcinomas de colon, páncreas, estómago, mama, próstata, ovario e hígado. La sobreexpresión puede surgir, por ejemplo, por amplificación génica como se observa en las líneas celulares tumorales de estómago y pulmón. Muy recientemente, se detectó sobreexpresión de c-Met en líneas de células tumorales de pulmón que adquirieron resistencia a la inhibición del receptor de EGF [J. A. Engelmann *et al.*, *Science* 316: 1039-1043 (2007)]. Algunos tumores epiteliales que sobreexpresan c-Met también coexpresan HGF, generando un bucle autocrino estimulador c-Met/HGF y eludiendo así la necesidad de HGF derivado de células del estroma.

En general, se ha encontrado que la activación aberrante de c-Met en el cáncer humano está generalmente asociada con un mal pronóstico, con independencia del mecanismo específico [J. G. Christensen *et al.*, *Cancer Lett.* 225: 1-26 (2005)].

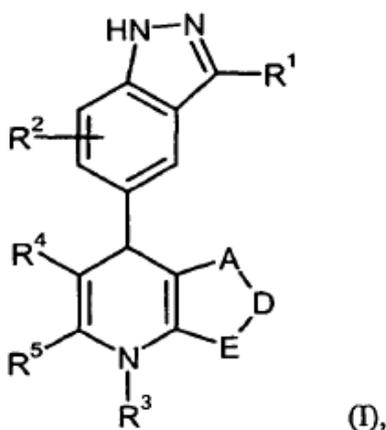
En resumen, se ha realizado un gran número de estudios *in vitro* e *in vivo* que validan c-Met como una diana importante para el cáncer, y en <http://www.vai.org/met>, se puede consultar una lista exhaustiva [C. Birchmeier *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4: 915-25 (2003)]. Se han seguido varias estrategias para atenuar la señalización aberrante de Met en los tumores humanos, incluyendo los antagonistas del HGF y los inhibidores de moléculas pequeñas, entre otros. Hay una serie de inhibidores de moléculas pequeñas actualmente en desarrollo clínico, tales como ARQ-197 (Arqule), foretinib (XL-880, Exelixis/GSK) y PH-2341066 (Pfizer); dichos inhibidores se han revisado recientemente [J. J. Cui, *Expert Opin. Ther. Patents* 17: 1035-45 (2007)].

En los documentos EP 0 214 437-A2, EP 0 234 517-A1, EP 0450 420-A2, EP 0 622 365-A1, EP 0 622 366-A1 y EP 0 630 895-A1, entre otros, se han descrito derivados de 4-heteroaril-1,4-dihidropiridina unidos a lactona, lactama o cicloalcanona que son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Otros derivados 4-heteroaril-

1,4-dihidropiridina que contienen un sistema de anillo condensado en la posición 2,3 y el uso de los mismos para el tratamiento de diversas enfermedades se han descrito en los documentos WO 00/51986-A1, WO 00/78768-A1, WO 02/10164-A2, WO 2005/025507-A2, WO 2006/047537-A1, WO 2006/066011-A2 and y 2007/051062-A2. Recientemente, en el documento WO 2008/071451-A1, se han descrito compuestos de tipo 1,4-dihidropiridina que tienen actividad inhibidora de la c-Met quinasa.

El problema técnico por resolver de acuerdo con la presente invención se puede ver, por lo tanto, en el suministro de compuestos alternativos que tengan una actividad inhibidora de la c-Met quinasa, ofreciendo así nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades mediadas por c-Met-, en particular, del cáncer y de otros trastornos proliferativos.

En un aspecto, la presente invención se refiere a derivados de 1,4-dihidropiridina sustituidos con indazol de fórmula general (I):



en la que

A es -C(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-,

D es -CR<sup>6A</sup>R<sup>6B</sup>-, -O- o -NR<sup>7</sup>-, en los que R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo o hasta tres átomos de flúor,

E es -CR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>- o \*-CR<sup>8A</sup>R<sup>8H</sup>-CR<sup>8C</sup>R<sup>8D</sup>-, en los que \*indica el enlace con el anillo dihidropiridina, \*\* indica el enlace con el grupo D, y R<sup>8A</sup>, R<sup>8B</sup>, R<sup>8C</sup> y R<sup>8D</sup> son independientemente hidrógeno, flúor o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hasta tres átomos de flúor,

R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y benzo-1,4-dioxanilo, en donde

(i) dicho cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) están, a su vez, opcionalmente sustituidos con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y  
(ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a

10 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

5  
o  
R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula -NR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup> o -OR<sup>10</sup>, en las que R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde  
10 (i) dichos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y  
15 (ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están, a su vez, opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

20 R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de entre N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

25 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde

30 (i) dicho cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

35 (ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están, a su vez, opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclopropilo,

45 R<sup>4</sup> es ciano o aminocarbonilo,

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

50 (i) dicho cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

55 (ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

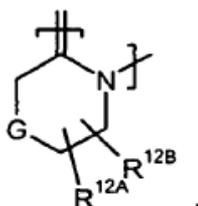
en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) están a su vez opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor, o con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

60 y en donde dichos grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o

6 miembros están, a su vez, opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

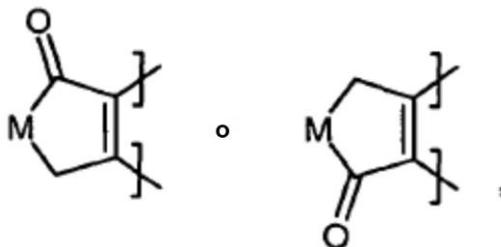
5 R<sup>5</sup> es alcóxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aminocarbonilo, monoalquilamincarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilamincarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y de carbono al que están unidos, forman un anillo condensado de fórmula:



10 en la que  
G es -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -O- o -NR<sup>11</sup>-, en donde  
R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
y  
R<sup>12A</sup> y R<sup>12B</sup> son independientemente hidrógeno o flúor,  
o

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos y, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo condensado de lactona o lactama de fórmula



en la que M es -O- o -NR<sup>13</sup>-, en la que  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden estar presentes en forma de sus sales, hidratos y/o solvatos.

Salas para los propósitos de la presente invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, véase S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19).

25 Salas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

30 Salas farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de bases habituales tales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de magnesio y calcio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas tales como, ilustrativa y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, dihidroabietilamina, arginina, lisina y etilendiamina.

Hidratos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con agua tales como, por ejemplo, hemi-, mono- o dihidratos.

Solvatos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con disolventes.

Los compuestos de la presente invención pueden, bien por la naturaleza de los centros asimétricos o por la rotación restringida, estar presente en forma de isómeros (enantiómeros, diastereómeros). Puede estar presente cualquier isómero en el que el centro asimétrico está en configuración (*R*), (*S*) o (*R, S*).

5 También se apreciará que cuando dos o más centros asimétricos están presentes en los compuestos de la invención, a menudo serán posibles varios diastereoisómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas, representando esos diastereómeros puros y enantiómeros puros las realizaciones preferidas. Se pretende que los estereoisómeros puros, diastereómeros puros, enantiómeros puros y las mezclas de los mismos estén dentro del alcance de la invención.

10 Los isómeros geométricos por la naturaleza de los sustituyentes alrededor de un doble enlace o un anillo pueden estar presentes en forma *cis* (= *Z*) o *trans* (= *E*), y ambas formas isoméricas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

15 Todos los isómeros, ya estén separados, puros, parcialmente puros o en mezcla racémica, de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede lograr mediante técnicas estándar convencionales en la materia. Por ejemplo, las mezclas diastereoméricas se pueden separar en los isómeros individuales mediante procedimientos cromatográficos o por cristalización, y los racematos se pueden separar en los respectivos enantiómeros, bien mediante procedimientos cromatográficos en fases quirales o por resolución.

Además, todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos descritos anteriormente se incluyen de acuerdo con la presente invención.

20 A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a los sustituyentes y los residuos usados a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones:

25 Alquilo representa, en general, un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no restrictivos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo. Lo mismo se aplica a radicales tales como alcoxi, monoalquilamino, dialquilamino y similares.

Alcoxi representa, ilustrativa y preferentemente, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi y *terc*-butoxi. Lo mismo se aplica a radicales tales como alcoxicarbonilo.

Alcoxicarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

30 Monoalquilamino representa, en general, un radical amino que tiene un residuo alquilo unido al átomo de nitrógeno. Los ejemplos no restrictivos incluyen metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, *n*-butilamino, *terc*-butilamino. Lo mismo se aplica a radicales tales como monoalquilaminocarbonilo.

35 Dialquilamino representa, en general, un radical amino que tienen dos residuos alquilo seleccionados independientemente unidos al átomo de nitrógeno. Los ejemplos no restrictivos incluyen *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N*-iso-propil-*N-n*-propilamino, *N-terc*-butil-*N*-metilamino. Lo mismo se aplica a radicales tales como dialquilaminocarbonilo.

Monoalquilaminocarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, *iso*-propilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo y *terc*-butilaminocarbonilo.

40 Dialquilaminocarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N,N*-diisopropilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N-n*-propilaminocarbonilo y *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

Cicloalquilo representa, en general, un radical hidrocarburo saturado mono- o bicíclico que tiene de 3 a 7, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Se da preferencia a los radicales cicloalquilo monocíclicos. Los ejemplos no restrictivos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo-[2.2.1]heptilo.

45 Heterocicloalquilo representa, en general, un radical heterocíclico saturado mono- o bicíclico que tiene un número total de 4 a 7, preferentemente de 4 a 6 átomos por anillo, incluyendo de 3 a 6, preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono y hasta 2 heteroátomos y/o hetero-grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, cuyo sistema de anillo puede estar unido a través de un átomo de carbono del anillo o, si es posible, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos no restrictivos incluyen azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofurano, tiolanilo, sulfolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino, perhidroazepino, perhidro-1,4-diazepino, perhidro-1,4-oxazepino, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo-[3.2.0]heptilo, 7-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptilo. Se da preferencia a los radicales heterocicloalquilo monocíclicos de 4 a 6 miembros que

tienen hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O, tales como ilustrativa y preferentemente azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

5 Azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino se refieren específicamente al respectivo radical heterocicloalquilo unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

10 Heteroarilo representa, en general, un radical heterocíclico aromático mono- o bicíclico que tiene un número total de 5 a 10 átomos en el anillo, incluyendo de 2 a 9 átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, cuyo sistema de anillo puede estar unido a través de un átomo de carbono del anillo o, si es posible, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos no restrictivos incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo. Se da preferencia a radicales heteroarilo de 6 miembros que tienen hasta 2 átomos de nitrógeno, tales como piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo, y a radicales heteroarilo de 5 miembros que tienen hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tales como ilustrativa y preferentemente tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo.

Halógeno representa radicales de flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a los radicales de flúor y cloro.

Oxo representa un átomo de oxígeno con doble enlace.

20 A lo largo de la presente memoria, por el bien de la simplicidad, se da preferencia al uso de un lenguaje en singular frente al lenguaje en plural, pero si no se indica lo contrario, en general, se pretende incluir el lenguaje en plural. Por ejemplo, la expresión "Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad en un paciente que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I)" se entiende que incluye el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad, así como la administración de los más de un compuesto de fórmula (I).

25 En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que A es  $-S(=O)_2-$  y D es  $-CH_2-$ .

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A es  $-C(=O)-$

y

30 D es  $-CH_2-$ ,  $-O-$  o  $-NR^7-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ).

En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

35 E es  $-CR^{8A}R^{8B}-$ , en el que  $R^{8A}$  y  $R^{8B}$  son independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ );

o  $R^{8A}$  y  $R^{8B}$  están unidos y, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo.

40 En otra realización preferida más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que  $R^4$  es ciano.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A es  $-C(=O)-$ ;

D es  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$  o  $-N(CH_3)-$ ;

45 E es  $-CR^{8A}R^{8B}-$  o  $-CR^{8A}R^{8B}-CH_2-^{**}$ , en los que \* indica el enlace con el anillo dihidropiridina, \*\* indica el enlace con el grupo D,

y  $R^{8A}$  y  $R^{8B}$  son independientemente hidrógeno o metilo,

50 o  $R^{8A}$  y  $R^{8B}$  están unidos y, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo;

- R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde  
 5 (i) dichos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) están a su vez  
 10 opcionalmente sustituidos con hidroxilo, metoxi o etoxi;  
 y  
 (ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
 15 en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 20 o
- R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula -NR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup> o -OR<sup>10</sup>, en las que  
 R<sup>9A</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 25 R<sup>9B</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde  
 (i) dichos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y  
 30 (ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están, a su vez, opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o  
 35 R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de entre N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 40 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde  
 (i) dicho cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y  
 45 (ii) y dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están, a su vez, opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 55
- R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 60 R<sup>4</sup> es ciano;
- R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

(i) dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo y metilo;

(ii) dicho fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y

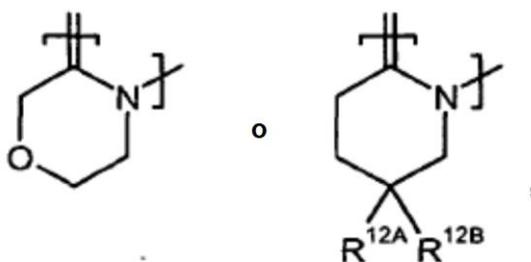
(iii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor, o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 miembros, en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) están, a su vez, opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor, o con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y en donde

dicho cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y grupos heteroarilo de 5 miembros están, a su vez, opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>

están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y de carbono al que están unidos, forman un anillo condensado de fórmula

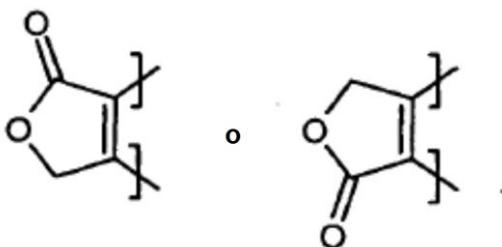


en la que

R<sup>12A</sup> y R<sup>12B</sup> son independientemente hidrógeno o flúor;

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos y, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo condensado de lactona de fórmula:



En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A es -C(=O)-;

D es -O-;

E es -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

(i) dichos fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) están, a su vez, opcionalmente sustituidos con metoxi o

etoxi; y

(ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor, o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde dicho sustituyente heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está a su vez opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino; o

R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula -NR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup> o -OR<sup>10</sup>, en las que  
 R<sup>9A</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,  
 R<sup>9B</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor, o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde dicho sustituyente heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está, a su vez, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino, o  
 R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de entre N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,  
 R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde dicho sustituyente heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está a su vez opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup> es ciano;  
y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo y isoxazolilo, en donde

(i) dicho fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo y isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y

(ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 miembros,

en donde dichos sustituyentes fenilo y heteroarilo de 5 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo y amino, y en donde

los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) están a su vez opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor o con un residuo seleccionado del grupo que consiste en metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, y en donde dicho sustituyente heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, así como dichos grupos azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo y oxo.

En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:

A es -C(=O)-;

D es -O-;

E es -CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

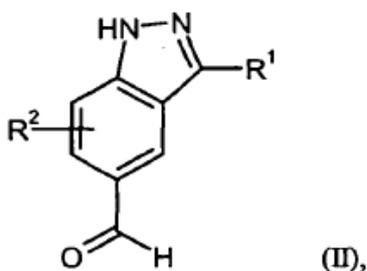
R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup> es ciano  
y

5 R<sup>5</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con metoxi, etoxi o hasta tres átomos de flúor, o es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo.

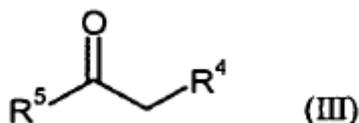
10 Las definiciones de los residuos indicados específicamente en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de residuos también se sustituyen según lo deseado por definiciones de residuos de otras combinaciones, independientemente de las combinaciones particulares indicadas para los residuos. Se prefieren particularmente las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos anteriormente mencionados.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar un aldehído de indazolilo de fórmula (II):

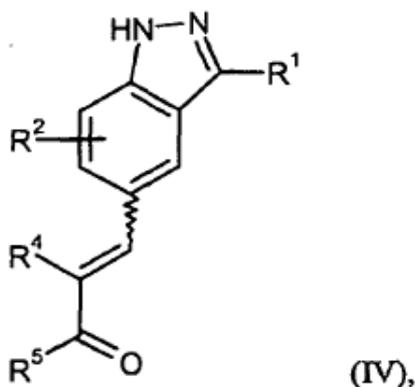


15 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados descritos anteriormente, bien

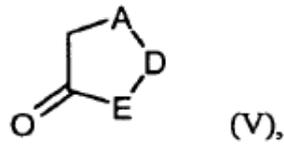
[A] con un compuesto de fórmula (III):



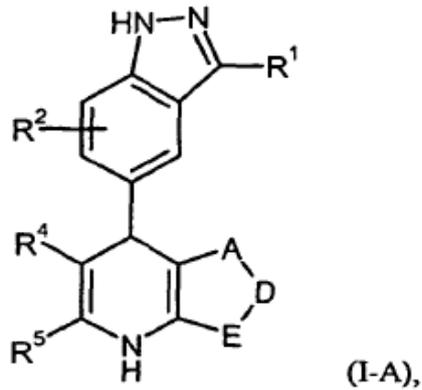
o un enolato de sodio del mismo, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente, en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente deshidratante, dando un compuesto de fórmula (IV):



20 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente, y luego se condensa este último con un compuesto de fórmula (V):

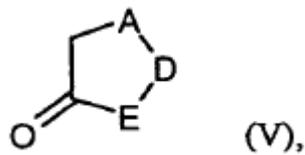


en la que A, D y E tienen los significados descritos anteriormente, en presencia de una fuente de amoníaco tal como acetato de amonio, dando el compuesto de fórmula (I-A):

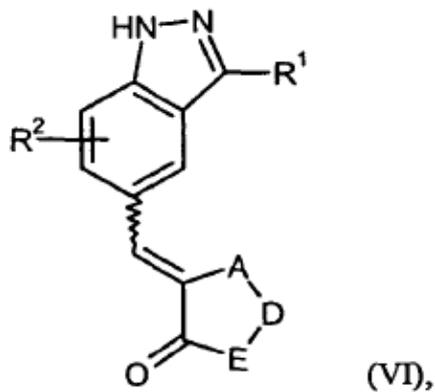


5 en la que A, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente,  
o

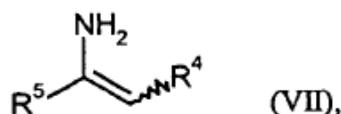
[B] con un compuesto de fórmula (V):



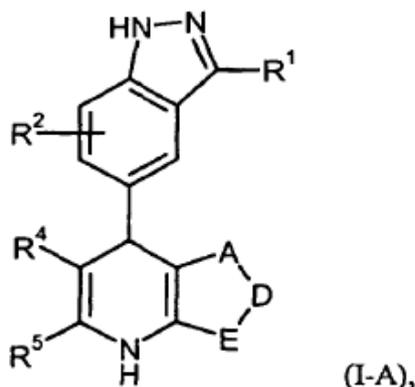
10 en la que A, D y E tienen los significados descritos anteriormente, opcionalmente, en presencia de una base y/o un agente deshidratante, produciendo un compuesto de fórmula (VI):



en la que A, D, E, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados descritos anteriormente, y luego se condensa este último con un compuesto de fórmula (VII):

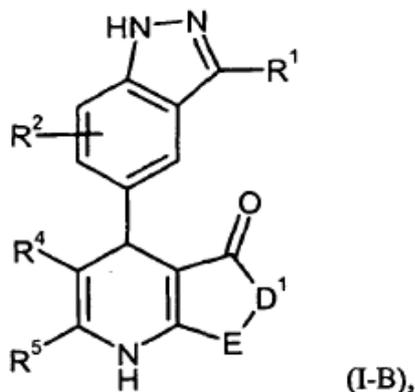


en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente, en presencia de un ácido, dando el compuesto de fórmula (I-A):



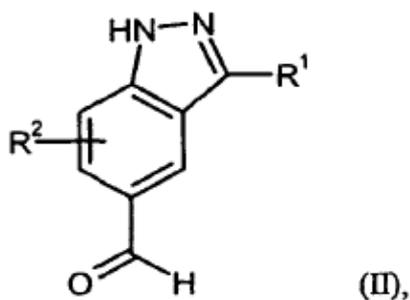
- 5 en la que A, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente, opcionalmente, seguido, cuando sea apropiado, de (i) la separación de los compuestos (I-A) en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, preferentemente mediante procedimientos cromatográficos y/o (ii) la conversión de los compuestos (IA) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales mediante el tratamiento con los correspondientes disolventes y/o ácidos o bases.
- 10 Las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (I-A), (II) + (V) → (VI) y (VI) + (VII) → (I-A) se llevan a cabo generalmente en un disolvente inerte a un intervalo de temperaturas de +20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente a presión atmosférica.
- Los disolventes inertes adecuados para este propósito son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol o *n*-pentanol, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o clorotolueno, éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetonitrilo o ácido acético. Es igualmente posible usar mezclas de estos disolventes. Las reacciones (II) + (III) → (IV) y (II) + (V) → (VI) se llevan a cabo preferentemente en diclorometano, tolueno, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *n*-pentanol a la temperatura de reflujo respectiva
- 15 a presión atmosférica, y las reacciones (IV) + (V) → (I-A) y (VI) + (VII) → (I-A) se llevan a cabo preferentemente en ácido acético también a la temperatura de reflujo y a presión atmosférica.
- La reacción (II) + (III) → (IV) se puede llevar a cabo ventajosamente en presencia de un ácido, una combinación ácido/base y/o un agente deshidratante tal como, por ejemplo, tamices moleculares. Los ejemplos de catalizadores ácidos adecuados son ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico; las bases adecuadas son, en particular, piperidina o piridina. Dependiendo de la reactividad de los componentes, la conversión (II) + (V) → (VI) se puede realizar sin más reactivos auxiliares, o se puede facilitar por una base de amina habitual tal como piperidina y/o un agente deshidratación, tal como tamices moleculares. Las reacciones (IV) + (V) → (I-A) y (VI) + (VII) → (I-A) se llevan a cabo normalmente en presencia de un ácido; preferentemente, se usa ácido acético como catalizador ácido y disolvente.
- 25
- 30 Fuentes adecuadas de amoníaco para la reacción (IV) + (V) → (I-A) son, por ejemplo, formiato de amonio, acetato de amonio, cloruro de amonio o sulfato ácido de amonio; se da preferencia al acetato de amonio [para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas en general, véase, por ejemplo, D. M. Stout, A. I. Meyers, *Chem. Rev.* 1982, 82, 223-243; H. Meier *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1888; H. Meier *et al.*, *ibid.* 1977, 1895; H. Meier *et al.*, *ibid.* 1976, 1762; F. Bossert *et al.*, *Angew. Chem.* 1981, 93, 755].

También se pueden preparar compuestos de la invención que tienen la fórmula (I-B):

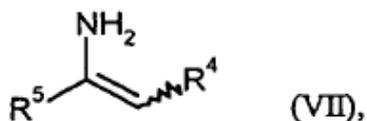


en la que E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente,  
y

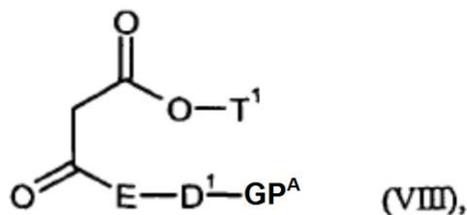
- 5 D<sup>1</sup> representa -O- o -NR<sup>7</sup>-, en el que R<sup>7</sup> tiene el mismo significado descrito anteriormente,  
mediante la reacción de condensación de tres componentes del aldehído indazolilo (II):



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados descritos anteriormente, con una enamina de fórmula (VII):



- 10 en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente, y un compuesto de fórmula (VIII):



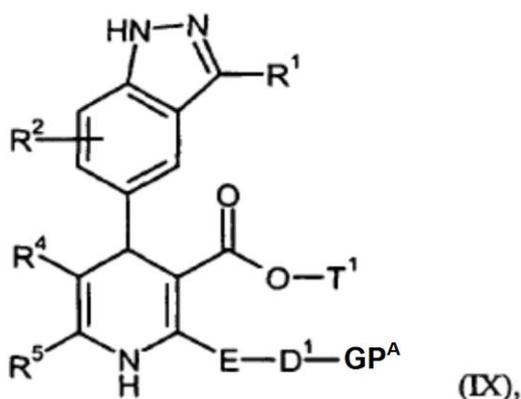
en la que E y D<sup>1</sup> tienen los significados descritos anteriormente,

T<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

- 15 GP<sup>a</sup> representa un grupo protector de hidroxilo o amino adecuado tal como acetilo, trimetilsililo, tetrahidropirano, *tert*-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo, respectivamente,

dando un compuesto intermedio de fórmula (IX):



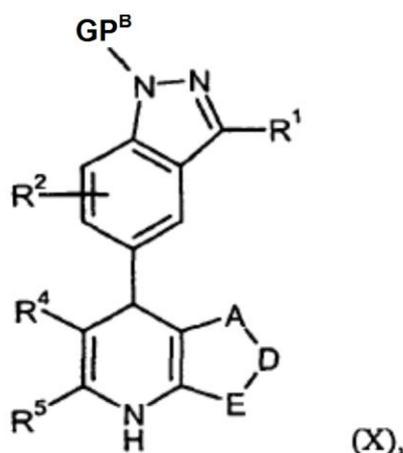
en la que  $D^1$ , E,  $GP^A$ ,  $T^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados descritos anteriormente, que luego se desprotege y se cicla, produciendo el compuesto diana de fórmula (I-B).

5 La reacción de condensación (II) + (VII) + (VIII)  $\rightarrow$  (IX) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol o *n*-pentanol, opcionalmente en combinación con un catalizador ácido tal como ácido acético. La conversión se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente de +80 °C a +120 °C, a presión atmosférica.

10 La eliminación del grupo protector  $GP^A$  en la etapa de procedimiento (IX)  $\rightarrow$  (I-B) se lleva a cabo generalmente mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica [véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York, 1999]. Como grupo protector de hidroxilo, se usa preferentemente acetilo. En este caso, la desprotección y la posterior formación de lactona [ $D^1 = O$  in (I-B)] se puede llevar a cabo en un procedimiento de un solo recipiente, es decir, sin aislamiento del producto intermedio desprotegido, mediante el tratamiento del compuesto (IX) con un solución acuosa de un ácido fuerte, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético, a temperatura elevada (por ejemplo, de +50 °C a +120 °C).

15 Para la protección de nitrógeno, se emplea preferentemente *tert*-butoxicarbonilo (Boc) como grupo  $GP^A$ . La desprotección mediante el tratamiento convencional con cloruro de hidrógeno anhidro o ácido trifluoroacético, y la ciclación final en lactama (I-B) [ $D^1 = NR^1$ ] mediante la exposición de la sal de amina intermedia a una base habitual se podrá volver a realizar usando un procedimiento en un solo recipiente o en dos etapas separadas.

20 Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) o ciclopropilo, se pueden preparar mediante la conversión del compuesto de fórmula (I-A) mediante procedimientos convencionales en el derivado de indazol protegido en  $N^1$  de fórmula (X):



en la que A, D, E,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados descritos anteriormente, y

25  $GP^B$  representa un grupo protector de indazol adecuado tal como *tert*-butoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o *p*-metoxibencilo,

seguido por la *N*-alquilación de dihidropiridina con un compuesto de fórmula (XI):

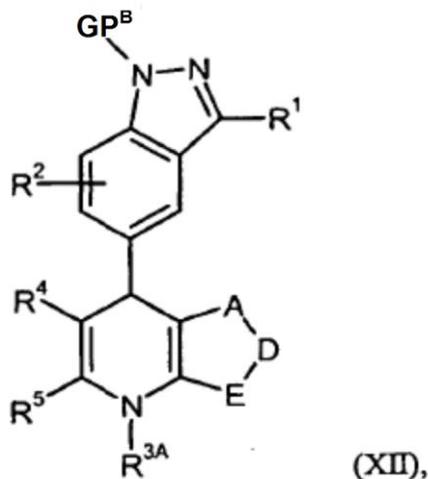


en la que

$R^{3A}$  representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclopropilo,

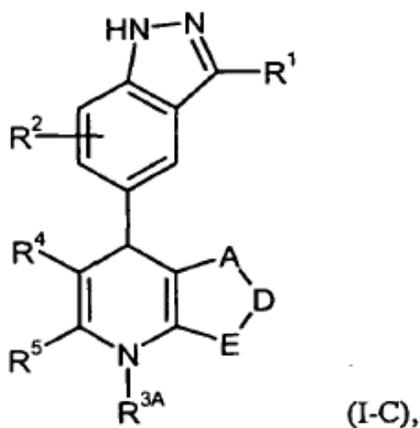
y

- 5 Z representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, triflato o toxilato, en presencia de una base, produciendo un compuesto de fórmula (XII):



en la que A, D, E, GP<sup>B</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente, y la posterior eliminación del grupo protector GP<sup>B</sup> mediante procedimientos convencionales, dando el compuesto de fórmula (I-C):

10



en la que A, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente.

15

La introducción y la eliminación del grupo protector de indazol GP<sup>B</sup> en las etapas de procedimiento (I-A)→(X) y (XII)→(I-C), respectivamente, se llevan a cabo generalmente mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica [véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlín, 1984]. Como grupo protector en el procedimiento anterior, se usa preferentemente *tert*-butoxicarbonilo (Boc), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) o *p*-metoxibencilo (PMB). La eliminación de estos grupos se lleva a cabo preferentemente mediante la reacción con un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente inerte tal como agua, dioxano, diclorometano o ácido acético; también es posible, cuando sea apropiado, llevarse a cabo la eliminación sin un disolvente inerte adicional. Cuando se usa el grupo SEM para la protección del indazol, la escisión se puede realizar alternativamente mediante el tratamiento con una fuente de fluoruro tal como fluoruro de potasio o fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano.

20

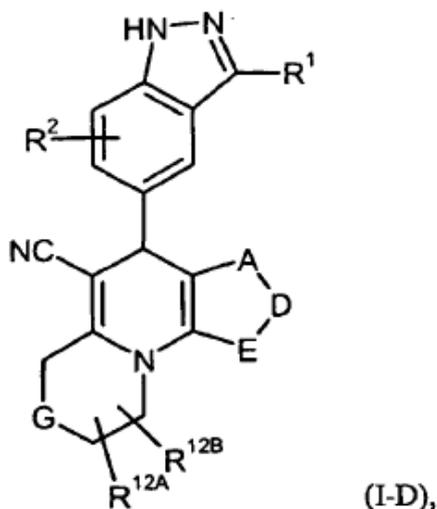
En algunos casos, sin embargo, puede ser más conveniente realizar la etapa de *N*-alquilación de la dihidropiridina sin bloquear previamente el nitrógeno N<sup>1</sup> del indazol, y separar las mezclas de productos que se pueden generar preferentemente usando procedimientos cromatográficos.

5 Los disolventes inertes para la reacción de alquilación (X) + (XI) → (XII) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, *tert*-butiléter metílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes  
10 tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno (DMPU), *N*-metilpirrolidinona (NMP) o piridina. También es posible usar mezclas de estos disolventes. Se emplean preferentemente diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

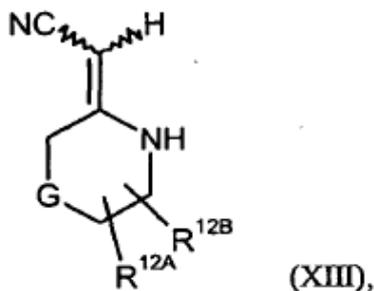
Las bases adecuadas para la etapa de procedimiento (X) + (XI) → (XII) son, en particular, carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, alcóxidos alcalinos estéricamente impedidos tales como *tert*-butóxido de sodio o potasio, amidas alcalinas estéricamente impedidos tales como bis(trimetilsilil)amida de litio,  
15 sodio o potasio, o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. Se usan preferentemente carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o trietilamina.

La reacción (X) + (XI) → (XII) se realiza generalmente a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +120 °C, preferentemente a 0 °C a +80 °C.

20 Los compuestos de la invención que tiene la fórmula (I-D):

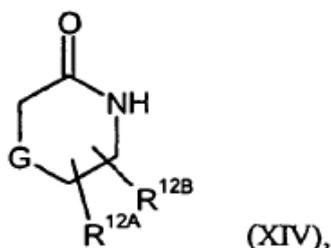


en la que A, D, E, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>12A</sup> y R<sup>12B</sup> tienen los significados descritos anteriormente, se pueden preparar de una manera casi análoga a las reacciones de condensación descritas anteriormente mediante la sustitución del compuesto de fórmula (XIII):

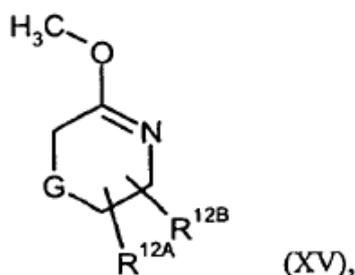


25 en la que G, R<sup>12A</sup> y R<sup>12B</sup> tienen los significados descritos anteriormente, con el compuesto de fórmula (VII) [cf. transformaciones (VI) + (VII) → (I-A) y (II) + (VII) + (VIII) → (IX), respectivamente]. Los parámetros de las reacciones enumerados anteriormente, tales como disolventes y catalizadores ácidos, se aplican correspondientemente.

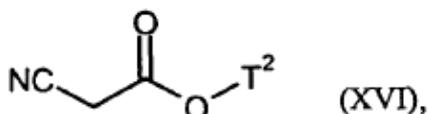
El compuesto de fórmula (XIII) se puede preparar a partir de una lactama de fórmula (XIV):



en la que G, R<sup>12A</sup> y R<sup>12B</sup> tienen los significados descritos anteriormente, que primero se condensa a través de su derivado de éter de lactama de fórmula (XV):



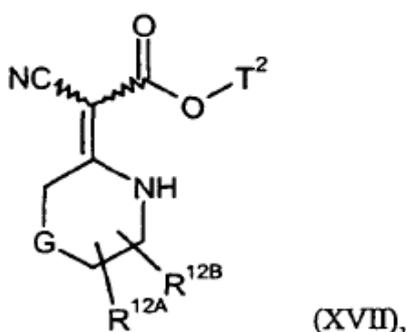
5 en la que G, R<sup>12A</sup> y R<sup>12B</sup> tienen los significados descritos anteriormente, con a cianoacetato de fórmula (XVI):



en la que

T<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo,

dando un compuesto de fórmula (XVII):



10

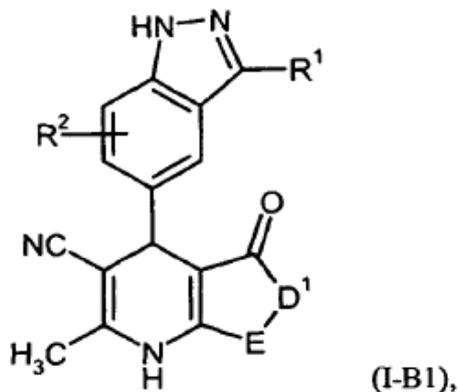
en la que G, T<sup>2</sup>, R<sup>12A</sup> y R<sup>12B</sup> tienen los significados descritos anteriormente, que tras la escisión del éster y la descarboxilación, se produce la cianoenamina de fórmula (XIII) [véase el esquema de reacción 4 que figura más adelante]. Este producto intermedio se emplea, por lo general, en las reacciones posteriores como una solución del material en bruto, es decir, sin un aislamiento ni una purificación adicionales.

15 Si es conveniente, también se pueden preparar otros compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención mediante las transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular, los citados en R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup>, a partir de otros compuestos de fórmula (I) obtenidos mediante los procedimientos anteriores. Estas transformaciones se llevan a cabo de acuerdo con procedimientos habituales conocidos por el experto en la materia e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como reacciones de sustitución nucleófila o electrófila, reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición (por ejemplo, reacciones de Suzuki o Heck), oxidación, reducción,

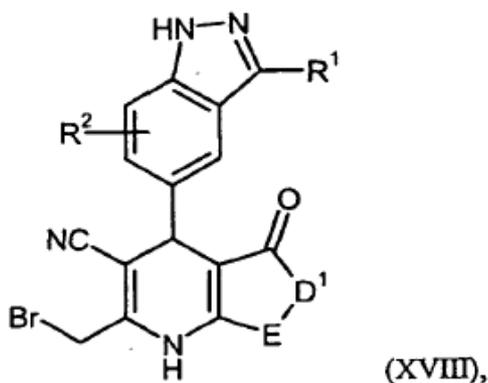
20 hidrogenación, halogenación, alquilación, acilación, aminación, hidroxilación, eterificación, esterificación, escisión de

ésteres e hidrólisis de ésteres, formación de nitrilos, carboxamidas y carbamatos, y también la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

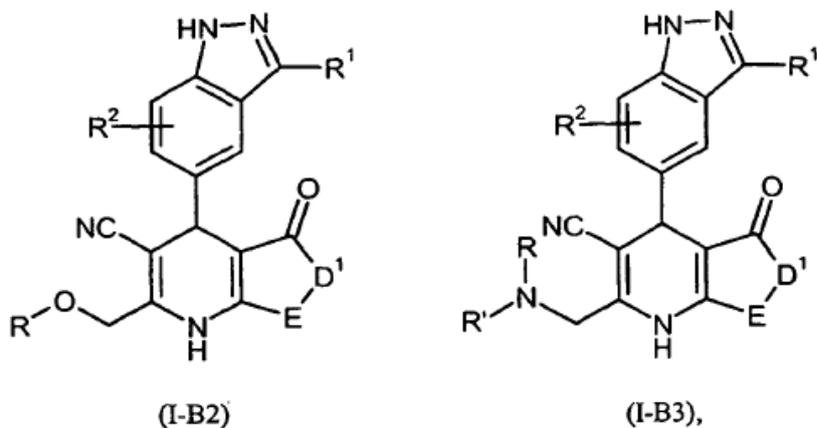
Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I-B1):



- 5 en la que D<sup>1</sup>, E, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados descritos anteriormente, se puede convertir en el derivado de bromo de fórmula (XVIII):



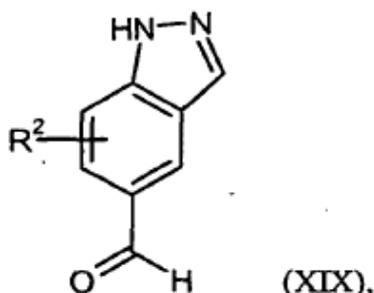
- 10 en la que D<sup>1</sup>, E, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados descritos anteriormente, mediante el tratamiento con *N*-bromosuccinimida, y luego se hace reaccionar con un componente de alcohol (R-OH) o una amina (R-NH-R') en presencia de una base, produciendo análogos sustituidos de fórmula (I-B2) y (I-B3), respectivamente,



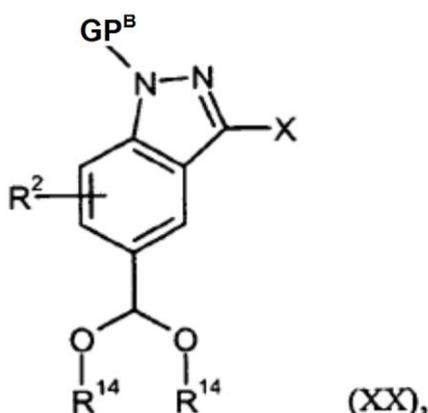
en las que D<sup>1</sup>, E, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados descritos anteriormente, y

R y R' representan grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituidos según lo definido anteriormente en el apartado de R<sup>5</sup>.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) se conocen por la bibliografía o se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante la adaptación de los procedimientos convencionales descritos en la bibliografía [véase, por ejemplo, G. Luo *et al.*, *J. Org. Chem.* 71, 5392 (2006) y los procedimientos descritos en los documentos WO 2007/124288-A1, WO 2005/056550-A2, US 2005/0227968-A1 y EP 1 510 516-A1]. En una ruta sintética, el aldehído de indazolilo precursor de fórmula (XIX):



- 10 en la que R<sup>2</sup> tiene el mismo significado descrito anteriormente, primero se halogena en la posición 3 y se convierte en el derivado desprotegido de fórmula (XX):



en la que GP<sup>B</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados descritos anteriormente,

X representa cloro, bromo o yodo,

y

- 15 R<sup>14</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos residuos R<sup>14</sup> forman juntos un anillo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un puente -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,

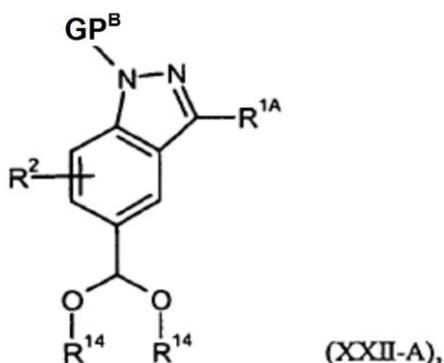
mediante procedimientos convencionales, y luego se acopla el compuesto de fórmula (XX) por medio de un catalizador de metal de transición adecuado, empleando preferentemente catalizadores de cobre o paladio; bien

[C] con un compuesto de fórmula (XXI):



- 20 en la que

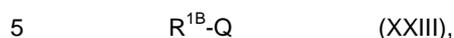
R<sup>1A</sup> representa un residuo R<sup>1</sup> ligado a N u O de fórmula -NR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup> o -OR<sup>10</sup>, respectivamente, según lo definido anteriormente, produciendo un compuesto de fórmula (XXII-A):



en la que GP<sup>B</sup>, R<sup>1A</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>14</sup> tienen los significados descritos anteriormente,

o

[D] con un compuesto de fórmula (XXIII):



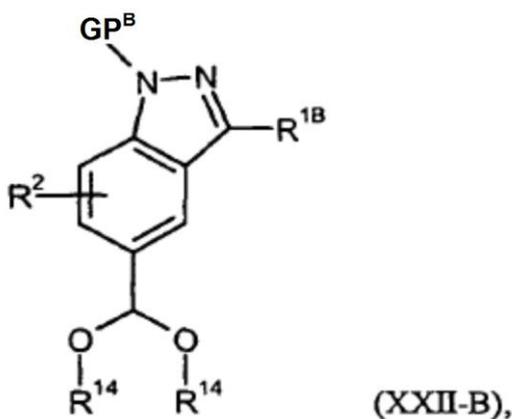
en la que

R<sup>1B</sup>        representa un residuo R<sup>1</sup> ligado a C opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y benzo-1,4-dioxanilo, según lo definido anteriormente, y

10        Q            representa un grupo -B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -MgHal, -ZnHal o -Sn(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub>, en donde Hal es halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, R<sup>15</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos residuos R<sup>15</sup> forman juntos un anillo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- o un puente -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

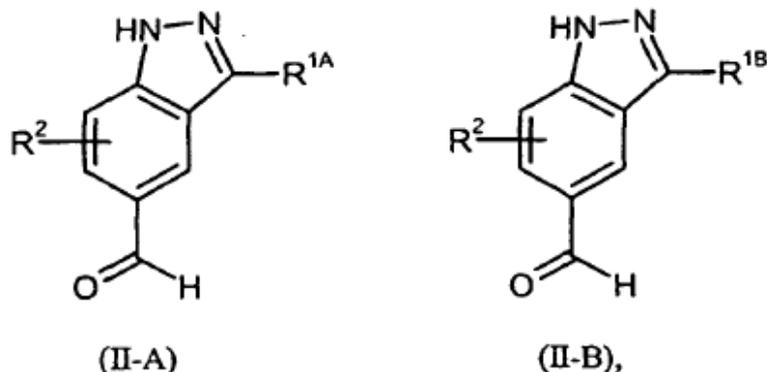
15            y  
R<sup>16</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

proporcionando un compuesto de fórmula (XXII-B):



en la que GP<sup>B</sup>, R<sup>1B</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>14</sup> tienen los significados descritos anteriormente,

20        y, finalmente, se retiran los grupos protectores secuencial o simultáneamente mediante procedimientos convencionales, dando los aldehídos de indazolilo sustituidos en 3 de fórmula (II-A) y (II-B), respectivamente,



en las que  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$  y  $R^2$  tienen los significados descritos anteriormente.

Los disolventes inertes adecuados para las etapas del procedimiento  $(XX) + (XXI) \rightarrow (XXII-A)$  y  $(XX) + (XXIII) \rightarrow (XXII-B)$  incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, *tert*-butiléter metílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y bis-(2-metoxietil)-éter; o disolventes dipolares apróticos tales como acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidinona (NMP), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) y piridina. También es posible el empleo de mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferidos son tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida y mezclas de los mismos.

Las reacciones de acoplamiento  $(XX) + (XXI) \rightarrow (XXII-A)$  y  $(XX) + (XXIII) \rightarrow (XXII-B)$  se llevan a cabo con la ayuda de un catalizador de metal de transición. Son adecuados para este fin, en particular, los catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre (I) y los catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbón vegetal activado, bis(dibencilidenacetona)-paladio (0), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0), tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0), acetato de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio (II), cloruro de bis(acetonitrilo)-paladio (II) o cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]-paladio (II), opcionalmente, en combinación con ligandos de fosfano adicionales tales como, por ejemplo, dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS) o 4,5-bis-(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [véase, por ejemplo, J. Hassan *et al.*, *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002); V. Farina, V. Krishnamurthy y W. J. Scott, en: "The Stille Reaction", Wiley, Nueva York, 1998].

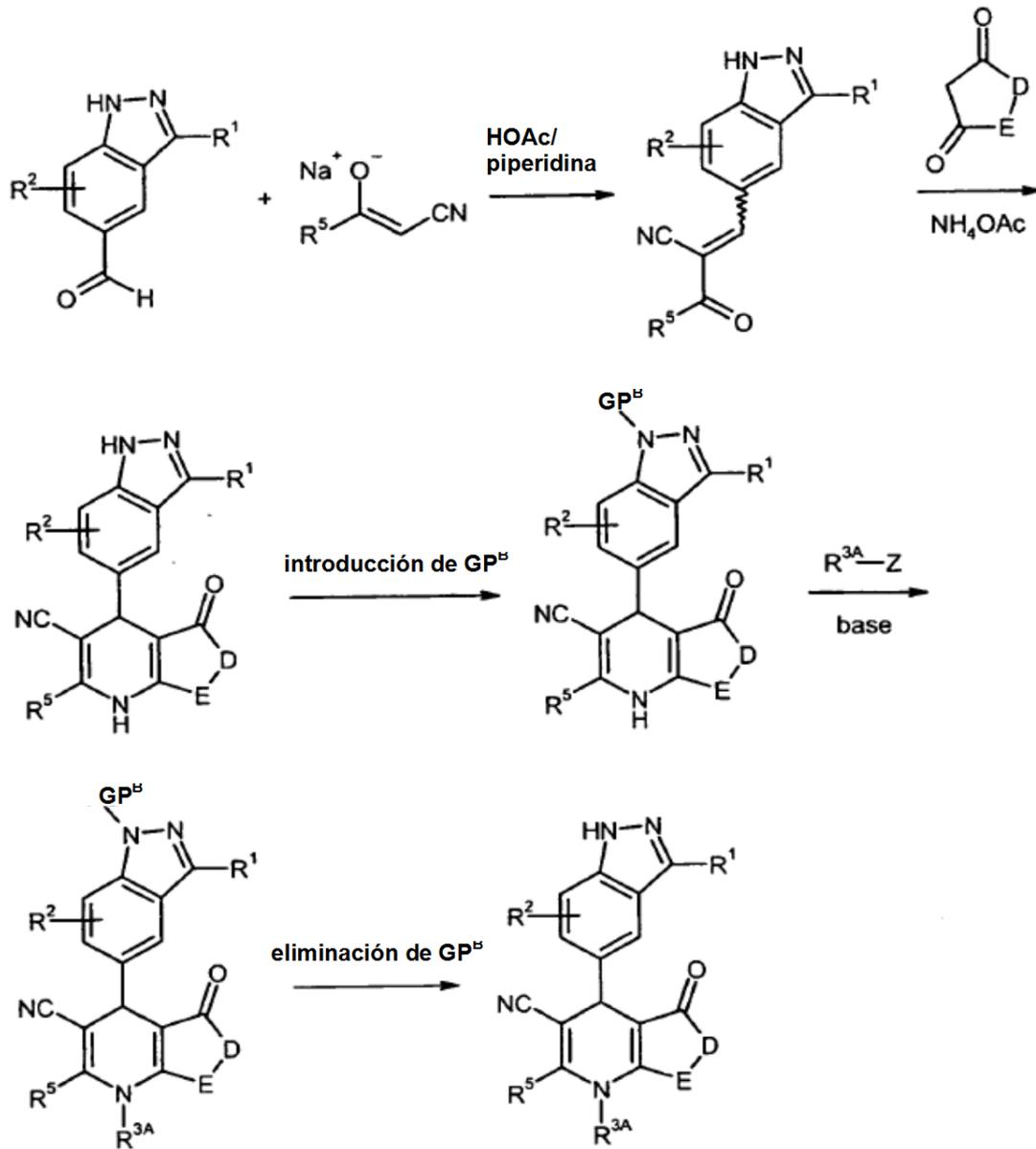
Las etapas del procedimiento  $(XX) + (XXI) \rightarrow (XXII-A)$  y  $(XX) + (XXIII) \rightarrow (XXII-B)$  se realizan generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +200 °C, preferentemente de +80 °C a +180 °C, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible llevar a cabo estas reacciones a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa). Además, dichas transformaciones se pueden llevar a cabo ventajosamente por medio de irradiación de microondas concomitante.

Como alternativa, dichas reacciones de acoplamiento de indazol se pueden llevar a cabo en una etapa posterior del procedimiento de preparación, empleando los compuestos de fórmula (I-A) o (I-C), por ejemplo, como precursores en los que  $R^1$  es cloro o bromo [véase el esquema de reacción 6 que figura más adelante]. Los parámetros de reacción descritos anteriormente para las transformaciones  $(XX) + (XXI) \rightarrow (XXII-A)$  y  $(XX) + (XXIII) \rightarrow (XXII-B)$ , tales como disolventes y catalizadores, se aplican de manera análoga. En algunos casos, dependiendo de las condiciones de reacción y de los reactivos específicos, estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo directamente, es decir, sin la protección previa del nitrógeno  $N^1$  del indazol.

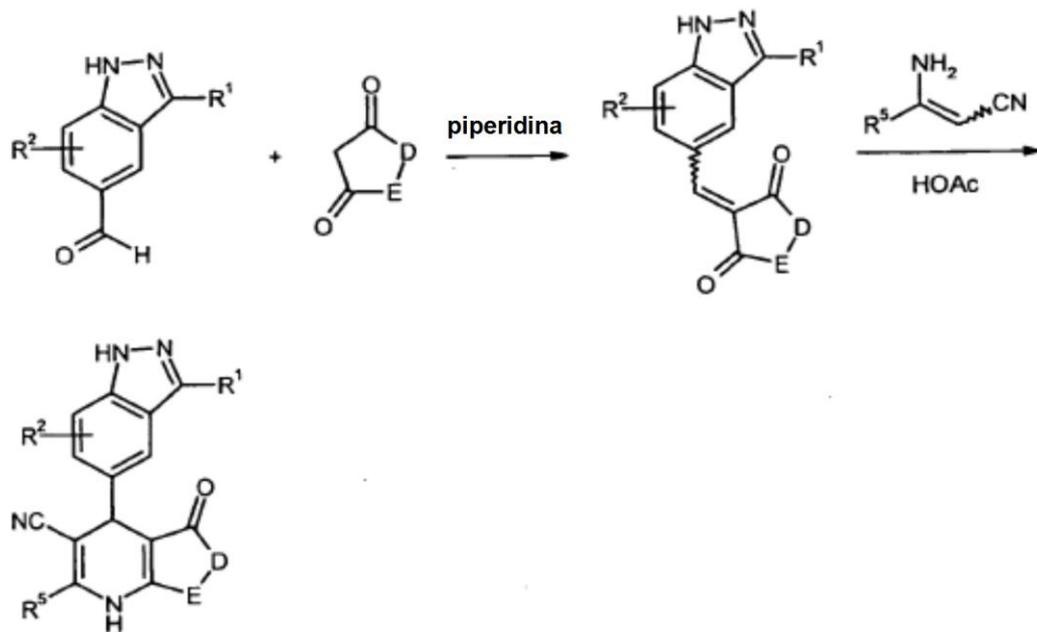
Los compuestos de las fórmulas (III), (V), (VII), (VIII), (XI), (XIV), (XVI), (XIX), (XXI) y (XXIII) bien están disponibles en el mercado, se conocen por la bibliografía o se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante la adaptación de los procedimientos convencionales descritos en la bibliografía.

La preparación de los compuestos de la invención se puede ilustrar por medio de los siguientes esquemas de síntesis 1-6. Más adelante, en el apartado experimental, se presentan procedimientos más detallados que describen los ejemplos.

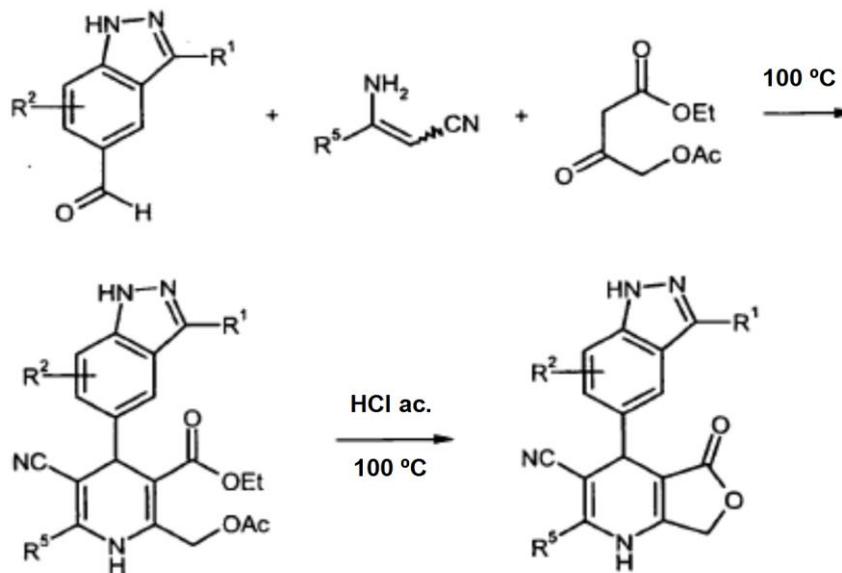
**Esquema 1**

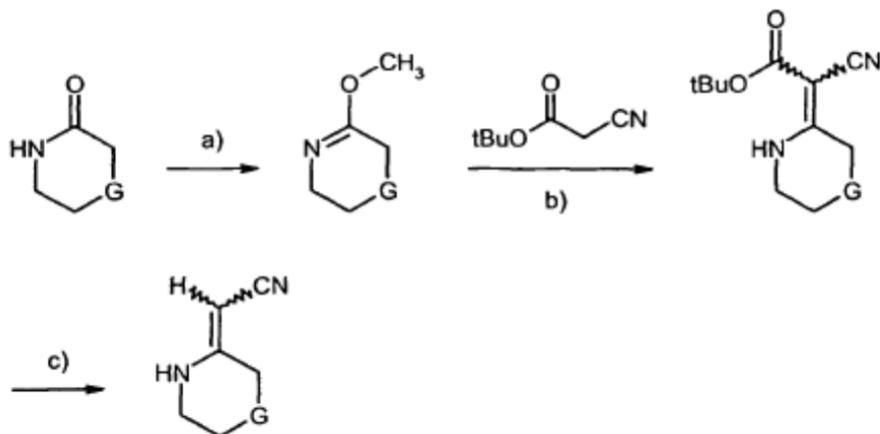


**Esquema 2**

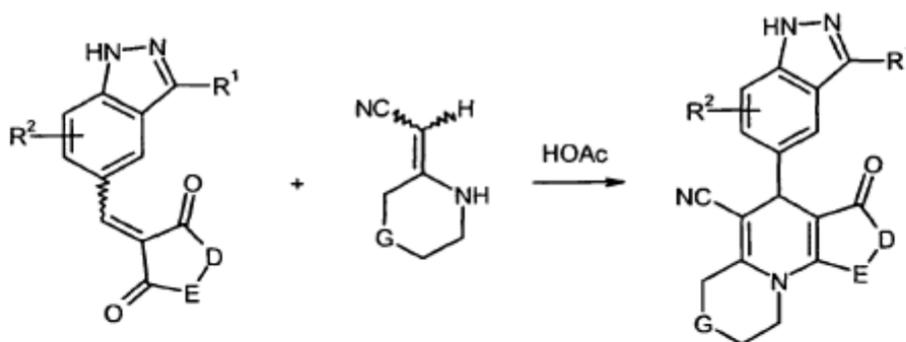
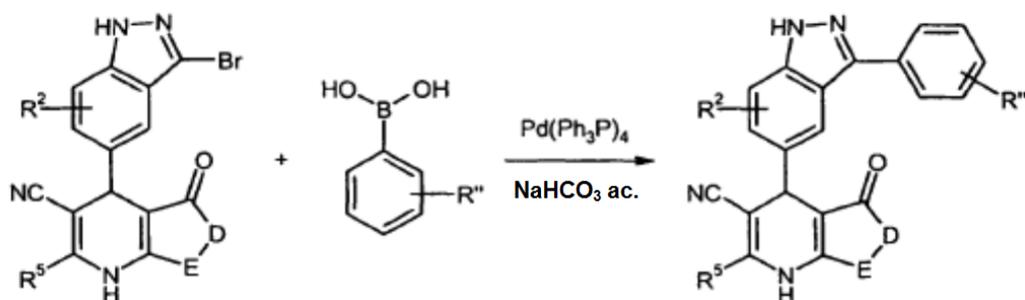


**Esquema 3**



**Esquema 4**

[a):  $\text{Me}_3\text{O}^+ \text{BF}_4^-$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; b) THF, refluxo; c) HCl ac. 6 M,  $100^\circ\text{C}$ ].

**Esquema 5****Esquema 6**

[ $\text{R}''$  = hidrógeno o sustituyente según lo definido anteriormente en el apartado de  $\text{R}^1$ ].

Procedimientos de uso

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la actividad o la expresión de las tirosina quininas receptoras, en particular, de la tirosina quinasa receptora c-Met. Por otra parte, los compuestos de la presente invención presentan propiedades de aclaramiento *in vitro* favorables en microsomas de hígado y/o hepatocitos. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos.

También se describe un procedimiento de tratamiento de trastornos relacionados con o mediados por la actividad de la quinasa c-Met en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según lo definido anteriormente. En ciertas realizaciones, los trastornos relacionados con la actividad de la quinasa c-Met son trastornos de proliferación celular, en particular, cáncer.

El término "tratar" o "tratamiento", según lo indicado a lo largo del presente documento, se usa de la manera convencional, por ejemplo, la atención o el cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, paliar, mejorar el estado de una enfermedad o un trastorno tal como un carcinoma.

El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que pueden sufrir un trastorno proliferativo celular o que, de otra manera, se podrían beneficiar de la administración de un compuesto de la invención, tales como seres humanos y animales. Los seres humanos preferidos incluyen pacientes humanos que padecen o están en riesgo de padecer un trastorno proliferativo celular o estado asociado, según lo descrito en la presente memoria. El término "animales" incluye vertebrados, por ejemplo, mamíferos tales como primates no humanos, ovejas, vacas, perros, gatos y roedores, por ejemplo, ratones, y no mamíferos tales como pollos, anfibios, reptiles, etc.

La expresión "trastornos relacionados con o mediados por c-Met" incluirá enfermedades asociadas con o que implican la actividad de c-Met, por ejemplo, la hiperactividad de c-Met, y las afecciones que acompañan a estas enfermedades. Los ejemplos de "trastornos relacionados con o mediados por c-Met" incluyen trastornos resultantes de la sobreestimulación de c-Met debida a la cantidad anormalmente alta de c-Met o mutaciones en c-Met, o trastornos resultantes de la cantidad anormalmente alta de actividad de c-Met debido a la cantidad anormalmente alta de c-Met o a mutaciones en c-Met.

La expresión "hiperactividad de c-Met" se refiere bien a la expresión de c-Met en células que normalmente no expresan c-Met o a la actividad c-Met por las células que normalmente no poseen la expresión de c-Met activa o la expresión de c-Met aumentada que conduce a una proliferación celular no deseada o mutaciones que conducen a la activación constitutiva de c-Met.

La expresión "trastorno proliferativo celular" incluye trastornos que implican la proliferación no deseada o incontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc. la proliferación celular y/o la división celular y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

Trastornos proliferativos o hiperproliferativos celulares en el contexto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos esqueléticos, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos o angiogénicos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos colónicos, enfermedad del riñón poliquístico, hiperplasia benigna de próstata (HBP) y tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma de pulmón de células pequeñas y no de células pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma de tronco cerebral e hipotálmico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer endometrial, cervical, de ovario, cáncer vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

Tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, anal, de colon, colorrectal, de esófago, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y cánceres de las glándulas salivales.

Tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cánceres de vejiga, pene, riñón, renal, pelvis, uréter, uretra,

y renales papilares hereditarios y esporádicos.

Cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

5 Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

Cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, abio y cavidad oral, y cáncer de células escamosas.

10 Linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomioma.

15 Leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células vellosas.

20 Trastornos proliferativos fibróticos, es decir, la formación anormal de matrices extracelulares, que se pueden tratar con los compuestos y procedimientos de la presente invención incluyen fibrosis pulmonar, aterosclerosis, restenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales, incluyendo enfermedades renales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías.

25 Otras afecciones en seres humanos u otros mamíferos que se pueden tratar mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión de la vena retinal isquémica, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis y trastornos vesiculares asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo penfigoide ampolloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir y tratar enfermedades de las vías respiratorias y del pulmón, enfermedades del tracto gastrointestinal, así como enfermedades de la vejiga y las vías biliares.

30 Los trastornos mencionados anteriormente se han caracterizado bien en los seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros animales, incluyendo mamíferos, y se pueden tratar mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Esta terapia de combinación incluye la administración de una formulación farmacéutica monodosis que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se pueden administrar un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico conjuntamente al paciente en una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosificación separadas.

40 Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente).

45 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación fija o separada con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de quinasas, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y otros fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una lista no restrictiva de ejemplos de agentes secundarios que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención:

50

- agentes alquilantes que incluyen, pero sin limitación, *N*-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apaziquone, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino que incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino y satraplatino;

- 5 • antimetabolitos que incluyen, pero sin limitación, metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, citarabina ocfosfato, encitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitudina, arabinósido de citosina, hidroxurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfita, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;
- 10 • agentes de terapia hormonal que incluyen, pero sin limitación, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex y antiprogesteronas y combinaciones de los mismos;
- 15 • sustancias antitumorales derivadas de plantas que incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de entre inhibidores de la mitosis, por ejemplo, epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;
- 20 • agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxica que incluyen, pero sin limitación, aclarubicina, doxorubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan, topotecan, edotecarina, epimbicina, etoposida, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, tafluposide, y combinaciones de los mismos;
- 25 • sustancias inmunológicas que incluyen interferones tales como el interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1, y otros agentes que mejoran la inmunidad tales como L19-IL2 y otros derivados de la IL2, filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, aldesleuquina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileuquina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, la vacuna del melanoma (Corixa) , molgramostim, sargramostim, tasonermin, tecleuquina, timalasin, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab y Provenge;
- 30 • modificadores de la respuesta biológica que son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células tisulares para dirigir las hacia una actividad antitumoral; dichos agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinan, sizofiran, picibanilo, ProMune y ubenimex;
- 35 • compuestos antiangiogénicos que incluyen, pero sin limitación, acitretin, aflibercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtida, combretastatin, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, recentin, regorafenib, removab, revlimid, sorafenib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ukrain, vatalanib y vitaxina;
- 40 • anticuerpos que incluyen, pero sin limitación, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab y alemtuzumab;
- inhibidores del VEGF tales como, por ejemplo, sorafenib, regorafenib, bevacizumab, sunitinib, recentin, axitinib, aflibercept, telatinib, alanilato de brivanib, vatalanib, pazopanib y ranibizumab;
- inhibidores del EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- inhibidores del HER2 tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
- inhibidores del mTOR tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/Rapamicina y everolimus;
- inhibidores de c-Met;
- inhibidores del PI3K y AKT;
- 45 • inhibidores del CDK tales como roscovitina y flavopiridol;
- inhibidores de los puntos de control de ensamblaje del huso y agentes antimitóticos dirigidos tales como inhibidores del PLK, inhibidores de Aurora (por ejemplo, Hesperadin), inhibidores de la quinasa del punto de control e inhibidores del KSP;
- inhibidores del HDAC tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589;
- 50 • inhibidores de HSP90 y HSP70;

- inhibidores del proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib;
  - inhibidores de la serina/treonina quinasa incluyendo los inhibidores de MEK y los inhibidores de Raf tales como sorafenib;
  - inhibidores de la farnesil transferasa tales como, por ejemplo, tipifarnib;
- 5
- inhibidores de la tirosina quinasa incluyendo, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, regorafenib, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, cediranib, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, alaninato de brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab e inhibidores de c-Kit;
  - agonistas del receptor de la vitamina D;
- 10
- inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como obatoclax, oblimersen sódico y gosipol;
  - antagonistas del receptor del grupo de diferenciación 20 tales como, por ejemplo, rituximab;
  - inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como, por ejemplo, gemcitabina;
  - agonistas del receptor 1 del ligando inductor de la apoptosis de necrosis tumoral tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- 15
- antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina tales como, por ejemplo, rEV598, xaliproda, clorhidrato de palonosetron, granisetron, Zindol y AB-1001;
  - inhibidores de la integrina incluyendo los inhibidores de la integrina alfa5-beta1 tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab y endostatina;
- 20
- antagonistas del receptor de andrógenos incluyendo, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona y nilutamida;
  - inhibidores de la aromatasa tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida y formestano;
  - inhibidores de metaloproteínasa de la matriz;
- 25
- otros agentes anticancerígenos que incluyen, por ejemplo, alitretinoína, ampligen, atrasentan bexaroteno, bortezomib, bosentan, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina y tretinoína.

30 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con quimioterapia (es decir, agentes citotóxicos), antihormonas y/o terapias dirigidas tales como otros inhibidores de quinasa (por ejemplo, inhibidores del EGFR), inhibidores del mTOR e inhibidores de la angiogénesis.

Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento del cáncer en combinación con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

35 Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar, como tales o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como patrones de referencia analítica y similares, que se conocen bien en la técnica.

#### Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según lo definido anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa de combinar al menos un compuesto de fórmula (I) según lo definido anteriormente con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner la combinación resultante en una forma de administración adecuada.

45 El principio activo de fórmula (I) puede actuar de forma sistémica y/o local. Con este fin, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntiva, óptica, o como un implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de aplicación, el principio activo de fórmula (I) se puede administrar en formas de aplicación adecuadas.

Las formas de aplicación oral útiles incluyen formas de aplicación que liberan el principio activo de manera rápida y/o modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos y revestidos, por ejemplo con un recubrimiento entérico), cápsulas, comprimidos revestidos de azúcar, gránulos, nódulos, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

- 5 La aplicación parenteral se puede llevar a cabo evitando una etapa de absorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de una absorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas útiles de aplicación parenteral incluyen inyección y preparaciones de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

- 10 Las formas adecuadas para otras rutas de aplicación incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas inhaladoras (incluyendo inhaladores en polvo, nebulizadores) gotas nasales, soluciones o pulverizados, comprimidos o cápsulas que se administran por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leche, pastas, polvos de uso externo, implantes o prótesis endovasculares.

- 15 En una realización preferida, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según lo definido anteriormente se proporciona en una forma adecuada para la administración oral. En otra realización preferida, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según lo definido anteriormente se proporciona en una forma adecuada para la administración intravenosa.

- 20 El principio activo de fórmula (I) se puede convertir en las formas de aplicación citadas de una manera conocida por sí misma. Esto se lleva a cabo usando excipientes farmacéuticamente adecuados no tóxicos e inertes. Estos incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico), agentes dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros naturales y sintéticos (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como el ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/o del olor.

- 25 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo celular en un paciente con necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según lo definido anteriormente. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

- 30 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) según lo definido anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

- 35 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como compuestos farmacéuticos, a seres humanos y animales, se pueden administrar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, de 0,1 al 99,5 % (más preferentemente, del 0,5 al 90 %) del principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

- 40 Los niveles de dosificación reales y curso temporal de la administración de los principios activos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración determinados, sin que sea tóxico para el paciente. Un intervalo de dosificación a modo de ejemplo es de 0,01 a 100 mg/kg al día o de 0,1 a 150 mg/kg al día.

- 45 En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se puede usar en una terapia combinada con quimioterapéuticos convencionales contra el cáncer. Las pautas de tratamiento convencionales para la leucemia y para otros tumores incluyen radiación, fármacos o una combinación de ambos.

- 50 El médico o el veterinario ("especialista clínico asistente"), como experto en la materia, puede determinar fácilmente una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz o una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de los compuestos de la invención mediante el uso de técnicas conocidas y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Las dosis se pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente a juicio del especialista clínico asistente; la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto que se esté empleando en particular. En la determinación de la cantidad o la dosis antiproliferativa terapéuticamente eficaz, y de la cantidad o la dosis antiproliferativa profilácticamente eficaz, el especialista clínico asistente considera una serie de factores, incluyendo, pero sin limitación: el trastorno proliferativo celular específico implicado; las características farmacodinámicas del agente particular, y su modo y vía de administración; el curso de tiempo deseado del tratamiento; la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado

de participación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta de cada paciente; el compuesto administrado en particular; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, la pauta de dosificación seleccionada; el tipo de tratamiento simultáneo (es decir, la interacción del compuesto de la invención con otras sustancias terapéuticas coadministradas); y otras circunstancias pertinentes.

5 El tratamiento se puede iniciar con dosis más pequeñas, que sean inferiores a la dosis óptima del compuesto. Tras ello, se puede aumentar la dosis mediante pequeños incrementos hasta obtener el efecto óptimo en esas circunstancias. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea. Cabe esperar que la cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz y la cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención varíe de aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día.

10 Una dosis preferida del compuesto de la invención para la presente invención es el máximo que un paciente pueda tolerar sin desarrollar efectos secundarios graves. De forma ilustrativa, el compuesto de la presente invención se administra en una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Los intervalos intermedios de los valores enumerados anteriormente también se entienden como parte de la invención.

Los porcentajes en los ensayos y ejemplos que figuran a continuación son, a menos que se indique otra cosa, en peso; las partes son en peso. Las relaciones de disolvente, las relaciones de dilución y las concentraciones presentadas para soluciones líquido/líquido están todas basadas en volumen.

## 20 A. Ejemplos

### Abreviaturas y acrónimos:

|    |                             |  |
|----|-----------------------------|--|
|    | Ac                          | acetilo  |
|    | ac.                         | (solución) acuosa  |
|    | sa                          | singlete ancho (RMN)   |
| 25 | conc.                       | concentrado  |
|    | d                           | doblete (RMN)  |
|    | IQD                         | ionización química directa (EM)                              |
|    | dd                          | doblete de dobletes (RMN)                                    |
| 30 | DMF                         | <i>N,N</i> -dimetilformamida                                 |
|    | DMSO                        | dimetilsulfóxido   |
|    | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | dimetilsulfóxido- <i>d</i> <sub>6</sub>                      |
|    | e.e.                        | exceso enantiomérico   |
|    | EI                          | electroionización de impacto (EM)                            |
| 35 | equiv.                      | equivalente/s  |
|    | IEN                         | ionización de electronebulización (EM)                       |
|    | Et                          | etilo  |
|    | EtOAc                       | acetato de etilo   |
|    | EM-CG                       | espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases    |
|    | h                           | hora/s   |
| 40 | RMN de <sup>1</sup> H       | espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones   |
|    | HOAc                        | ácido acético  |
|    | HPLC                        | cromatografía de líquidos de alta resolución/alta presión    |
|    | EM-CL                       | espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos |
| 45 | m                           | multiplete (RMN)   |
|    | Me                          | metilo   |
|    | MeOH                        | metanol  |
|    | min                         | minuto/s   |
|    | EM                          | espectrometría de masas                                      |
|    | m/z                         | relación de masa/carga                                       |
| 50 | del t.                      | de teórico (rendimiento químico)                             |
|    | Ph                          | fenilo   |
|    | c                           | cuadruplete (RMN)  |
|    | R <sub>f</sub>              | factor de retención de CCF                                   |
| 55 | RP                          | fase inversa (HPLC)  |
|    | T.A.                        | temperatura ambiente   |
|    | T <sub>r</sub>              | tiempo de retención (HPLC)                                   |
|    | s                           | singlete (NMR)   |
|    | tBu                         | <i>tert</i> -butilo  |
|    | tBuO                        | <i>tert</i> -butoxi  |
| 60 | TFA                         | ácido trifluoroacético                                       |
|    | THF                         | tetrahidrofurano   |

|   |     |                            |
|---|-----|----------------------------|
| 5 | CCF | cromatografía de capa fina |
|   | t   | tripleto (RMN)             |
|   | v/v | relación volumen/volumen   |
|   | p/v | relación peso/volumen      |
|   | p/p | relación peso/peso         |

Procedimientos de EM-CL y EM-CG:Procedimiento 1 (EM-CL):

10 Instrumento: Micromass ZQ con HPLC Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5  $\mu$  MAX-RP 100A Mercury , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min de A al 90 %  $\rightarrow$  0,1 min de A al 90 %  $\rightarrow$  3,0 min de A al 5 %  $\rightarrow$  4,0 min de A al 5 %  $\rightarrow$  4,01 min de A al 90 %; caudal: 2 ml/min; horno: 50  $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (EM-CL):

15 Instrumento: Micromass Quattro Premier con HPLC Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu$ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min de A al 90 %  $\rightarrow$  0,1 min de A al 90 %  $\rightarrow$  1,5 min de A al 10 %  $\rightarrow$  2,2 min de A al 10 %; horno: 50  $^{\circ}$ C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (EM-CG):

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70  $^{\circ}$ C; entrada: 250  $^{\circ}$ C; gradiente: 70  $^{\circ}$ C, 30  $^{\circ}$ C/min  $\rightarrow$  310  $^{\circ}$ C (se mantiene durante 3 min).

20 Procedimiento 4 (EM-CL):

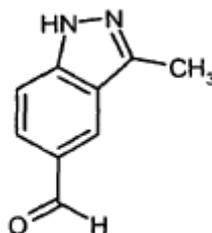
Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min de A al 90 %  $\rightarrow$  1,2 min de A al 5 %  $\rightarrow$  2,0 min de A al 5 %; horno: 50  $^{\circ}$ C; caudal 0,40 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

25 Procedimiento 5 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Quattro Micro con HPLC Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$ , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min de A al 100 %  $\rightarrow$  3,0 min de A al 10 %  $\rightarrow$  4,0 min de A al 10 %  $\rightarrow$  4,01 min de A al 100 % (caudal 2,5 ml/min)  $\rightarrow$  5,00 min de A al 100 %; horno: 50  $^{\circ}$ C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

30 Procedimiento 6 (EM-CL):

Instrumento: Micromass ZQ con HPLC HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3  $\mu$ , 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min de A al 90 %  $\rightarrow$  2,5 min de A al 30 %  $\rightarrow$  3,0 min de A al 5 %  $\rightarrow$  4,5 min de A al 5 %; caudal 0,0 min a 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min a 2 ml/min; horno: 50  $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

35 Materiales de partida y productos intermedios**Ejemplo 1A**3-Metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído

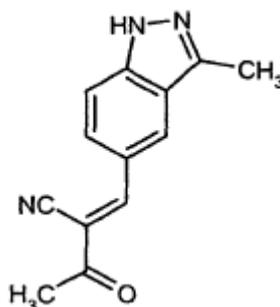
40 Se enfrió tetrahidrofurano (600 ml) hasta -78  $^{\circ}$ C en una atmósfera de argón. A esta temperatura, se añadió gota a gota una solución 1,7 M de *tert*-butillitio en *n*-pentano (200 ml). Después de 15 minutos a -78  $^{\circ}$ C, se añadió gota a gota una solución de 22,4 g (106,1 mmol) de 5-bromo-3-metil-1*H*-indazol en THF (300 ml) a una velocidad tal que la

temperatura de la solución no superó -70 °C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos antes de añadir gota a gota *N,N*-dimetilformamida (24,5 ml). Después de 20 min, se retiró el baño de refrigeración, y se continuó la agitación durante 1 h antes de añadir cuidadosamente agua (250 ml). Se extrajo la mezcla varias veces con acetato de etilo (500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, produciendo 18,5 g de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,13 (sa, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,56 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 2A

(2*E*)-2-[(3-Metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



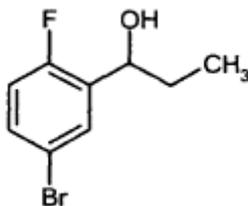
Se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 h una mezcla de 5,0 g (31,2 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 3,61 g (34,3 mmol) de (1*Z*)-1-cianoprop-1-en-2-olato sódico, 2,23 ml (39 mmol) de ácido acético y 0,31 ml (3,12 mmol) de piperidina endiclorometano seco (250 ml) que contenía un tamiz molecular de 4 Å. Tras la refrigeración, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. Se disolvió el sólido en etanol, y se retiró el tamiz molecular por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se trató el residuo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (3,5 g, 50 % del t.) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CL (procedimiento 1): T<sub>r</sub> = 1,32 min; EM (IEN<sup>+</sup>): m/z = 226 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,18 (sa, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 2,55 (ma, 6H) ppm.

### Ejemplo 3A

1-(5-Bromo-2-fluorofenil)-1-propanol

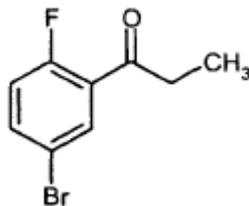


A una solución de 15 g (73,9 mmol) de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído en éter dietílico (100 ml) a 0 °C, se añadieron lentamente 27,1 ml (81,3 mmol) de bromuro de etilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico). Tras agitar a 0 °C durante 3 h, se añadió cuidadosamente agua (20 ml), tras lo que se formó un precipitado blanco. Se separó el sólido por filtración y se lavó con *tert*-butilmetiléter. Se lavaron los filtrados combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título bruto obtenido de este modo (16,1 g, 93 % del t.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CG (procedimiento 3): T<sub>r</sub> = 4,54 min; EM (EN<sup>+</sup>): m/z = 232 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4A**

1-(5-Bromo-2-fluorofenil)-1-propanona

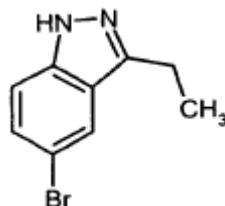


5 Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de 10 g (42,9 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-propanol (Ejemplo 3A), 8,75 g (85,8 mmol) de óxido de aluminio neutro y 18,5 g (85,8 mmol) de clorocromato de piridinio en diclorometano (100 ml). Después, se filtró la mezcla a través de gel de sílice (200 g, 0,06-0,2 mm) que se lavó a fondo con diclorometano (1.000 ml). Se lavaron los filtrados combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título bruto obtenido de este modo (8,6 g, 87 % del t.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 EM-CG (procedimiento 3):  $T_r = 4,30$  min; EM (EN+):  $m/z = 230$  (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5A**

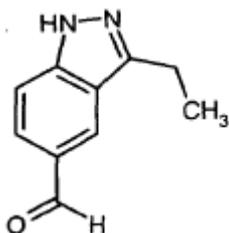
5-Bromo-3-etil-1H-indazol



15 Una solución de 7,50 g (32,5 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-propanona (Ejemplo 4A) en 1-metil-2-pirrolidona (NMP; 100 ml) se trató con 3,25 g (3,16 ml, 64,9 mmol) de hidrato de hidrazina, y se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras enfriar, se vertió la mezcla en una mezcla de hielo y agua. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó a fondo con agua, produciendo 4,56 g (62 % del t.) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis. EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 1,00$  min; EM (IEN+):  $m/z = 225$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6A**

20 3-Etil-1H-indazol-5-carbaldehído

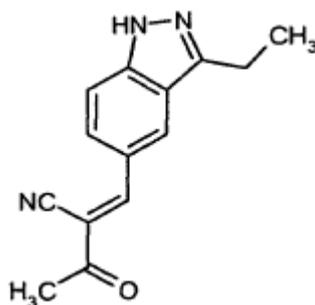


25 Se enfrió hasta -78 °C una solución de 6,90 g (30,7 mmol) de 5-bromo-3-etil-1H-indazol (Ejemplo 5A) en THF (300 ml). A esta temperatura, se añadió lentamente una solución 1,7 M de *tert*-butil-litio en *n*-pentano (63,1 ml, 107 mmol). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos antes de añadir lentamente *N,N*-dimetilformamida (80,0 ml). Se retiró el baño de refrigeración, y se continuó la agitación hasta que se alcanzó la temperatura ambiente. A continuación, se añadió cuidadosamente agua (250 ml). Se extrajo la mezcla varias veces con acetato de etilo (500 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, produciendo 4,5 g (84 % del t.) del compuesto del título bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,73$  min; EM (IEN+):  $m/z = 175$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7A**

(2E)-2-[(3-Etil-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



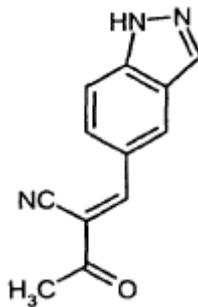
5 Se agitó a reflujo durante 16 h una mezcla de 0,50 g (2,87 mmol) de 3-etil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 6A), 0,33 g (3,16 mmol) (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 0,21 ml (3,6 mmol) de ácido acético y 0,028 ml (0,29 mmol) de piperidina en diclorometano seco (25 ml) que contenía tamiz molecular 4Å. Tras enfriar, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se disolvió el sólido en etanol, y se separó por filtración el tamiz molecular. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se trató el residuo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título (0,60 g, 88 % del t.) en forma de un sólido amarillo pálido, que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

EM-CL (procedimiento 1):  $T_r = 1,50$  min; EM (IEN+):  $m/z = 240$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,17$  (sa, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 2,97 (c, 2H), 2,55 (ma, 3H), 1,36 (t, 3H) ppm.

**15 Ejemplo 8A**

(2E)-2-(1H-Indazol-5-ilmetiliden)-3-oxobutanonitrilo



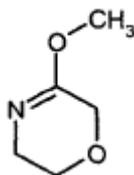
20 Se agitaron 10 g (68,4 mmol) de 1H-indazol-5-carbaldehído [preparación descrita en el documento US 2005/0227968-A1 (Producto intermedio 1)], 7,91 g (75,2 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 4,89 ml (85,5 mmol) de ácido acético y 0,68 ml (6,84 mmol) piperidina en diclorometano seco (500 ml) a temperatura de reflujo durante 7 h usando un separador inverso de agua. Tras enfriar, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con diclorometano. Se secó el sólido al vacío, produciendo el compuesto del título bruto (19 g, pureza del 75 % según EM-CL, 96 % del t.), que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

EM-CL (procedimiento 2):  $T_r = 0,82$  min; EM (IEN+):  $m/z = 212$  (M+H)<sup>+</sup>.

25

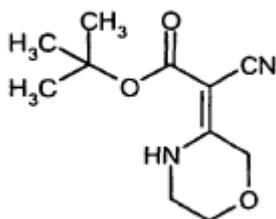
**Ejemplo 9A**

5-Metoxi-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazina



5 Se enfrió hasta 0 °C una solución de 1,2 g (11,9 mmol) morfolin-3-ona en diclorometano (70 ml) y se trató con 25 g (238 mmol) de carbonato sódico seco. Tras agitar durante 10 min a 0 °C, se añadieron 6,14 g (41,5 mmol) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Se añadió agua (100 ml), y se separó la capa orgánica. Se extrajo la fase acuosa varias veces con diclorometano, y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 EM-CG (procedimiento 3):  $T_r = 3,36$  min; EM (IEN+):  $m/z = 116$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10A**(2E/Z)-ciano(morfolin-3-iliden)etanoato de *tert*-butilo

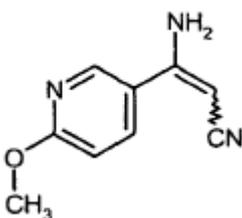
15 Se agitó una mezcla de 0,48 g (4,17 mmol) de 5-metoxi-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazina (Ejemplo 9A) y 0,61 g (4,34 mmol) de cianoacetato de *tert*-butilo en THF (25 ml) a reflujo durante 12 h. Luego se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente de ciclohexano/acetato de etilo 3:1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,269 g, 27 % del t.).

20 EM-CL (procedimiento 2):  $T_r = 0,99$  min; EM (IEN+):  $m/z = 225$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,02$  (sa, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm.

**Ejemplo 11A**

3-Amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)prop-2-enonitrilo



25 Se enfrió hasta -70 °C una solución de 0,258 ml (1,844 mmol) de diisopropilamina en THF seco (1,5 ml) en una atmósfera de gas inerte, y se añadieron gota a gota 1,152 ml (1,844 mmol) *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos). A continuación, se añadió lentamente una solución de 85,6  $\mu$ l (1,627 mmol) de acetonitrilo en THF seco (1,5 ml) durante 10 min. Se agitó la solución resultante durante otros 30 min a -70 °C, antes de añadir una solución de 150 mg (1,085 mmol) de 2-metoxipiridin-5-carbonitrilo en THF seco (1,5 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, antes de añadir lentamente agua (2 ml). Se extrajo la mezcla varias

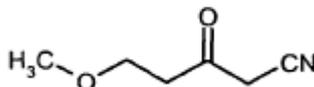
30

veces con diclorometano (50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, produciendo 188 mg (99 % del t.) del compuesto del título bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CG (procedimiento 3):  $T_r = 6,45$  min; EM (EN+):  $m/z = 175$  (M)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 12A

5-Metoxi-3-oxopentanonitrilo

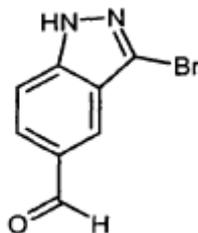


Se cargó un matraz secado a la llama con 5 ml (8,0 mmol) de *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos) en THF seco (25 ml) en atmósfera de gas inerte y se enfrió hasta -78 °C. A continuación, se añadieron lentamente 0,368 ml (7 mmol) de acetonitrilo, y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a -70 °C. Luego, se añadieron lentamente 0,585 ml (5,0 mmol) de 3-metoxipropanoato de metilo manteniendo la temperatura por debajo de -66 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a -45 °C y luego se detuvo mediante la adición de ácido clorhídrico (2 M, 16 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -35 °C. Se dejó calentar la solución transparente resultante hasta la temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, y se secó el residuo bajo un alto vacío. El producto en bruto así obtenido (1,51 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CG (procedimiento 3):  $T_r = 3,18$  min; EM (EN+):  $m/z = 127$  (M)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13A

3-Bromo-1*H*-indazol-5-carbaldehído



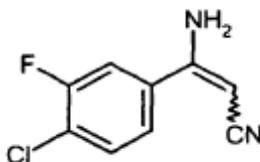
A una solución de 20 g (137 mmol) de 1*H*-indazol-5-carbaldehído en acetonitrilo (580 ml), se añadieron 28 g (157 mmol) de 1-bromopirrolidin-2,5-diona durante 20 min a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante a reflujo durante 30 min, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (1.500 ml), y se lavó la solución con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se trituro el producto en bruto con acetato de etilo. Tras la filtración, se secó el precipitado al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30,9 g, 75 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,77$  min; EM (IEN+):  $m/z = 225$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 15,01$  (sa, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,73 (d, 1H) ppm.

### Ejemplo 14A

3-Amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)prop-2-enonitrilo

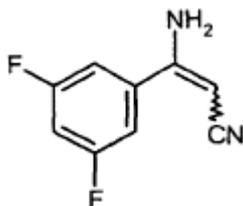


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 11A con el uso de 4-cloro-3-fluorobenzonitrilo (300 mg, 1,85 mmol), produciendo 358 mg (98 % del t.) del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CG (procedimiento 3):  $T_r = 6,30$  min; EM (EN+):  $m/z = 196$  (M)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15A

3-Amino-3-(3,5-difluorofenil)prop-2-enonitrilo



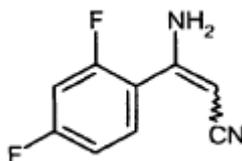
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 11A con el uso de 3,5-difluorobenzonitrilo (500 mg, 3,59 mmol), produciendo 640 mg (99 % del t.) del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CG (procedimiento 3):  $T_r = 5,13$  min; EM (EN+):  $m/z = 180$  (M)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 16A

3-Amino-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enonitrilo



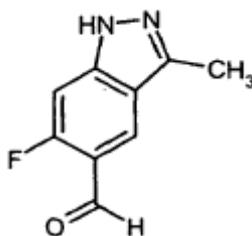
15

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 11A con el uso de 2,4-difluorobenzonitrilo (300 mg, 2,1 mmol), produciendo 288 mg (76 % del t.) del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CG (procedimiento 3):  $T_r = 5,13$  min; EM (EN+):  $m/z = 180$  (M)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17A

6-Fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído



20

Se enfrió hasta  $-45$  °C una solución de 30 g (131 mmol) de 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol [preparación descrita en el documento WO 2005/085227-A1, Ejemplo 104 c); también disponible en el mercado, N° de registro CAS 864773-66-0] en THF (525 ml). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metilmagnesio en THF (3 M; 50,2 ml, 151 mmol) a  $-45$  °C, y se agitó la solución resultante durante 40 min a esta temperatura. Con el uso de una bomba dosificadora, se añadieron 253 ml (354 mmol) de solución de 2-butil-litio (1,4 M en ciclohexano) de manera que la temperatura no superó  $-40$  °C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a  $-40$  °C, y luego se añadieron gota a gota 30,2 ml (393 mmol) de *N,N*-dimetilformamida manteniendo la temperatura a  $-40$  °C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a  $-40$  °C, luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se vertió lentamente en un volumen de 2,8 l de ácido clorhídrico 2 N enfriado hasta 5 °C (baño de agua con hielo). Se extrajo la mezcla varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo 6:4 v/v), produciendo 19,6 g

25

30

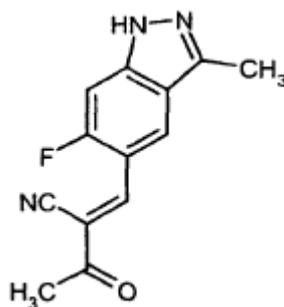
(78 % del t.) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

EM (IEN+):  $m/z = 179$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,14$  (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 18A

- 5 (2E)-2-[(6-Fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo

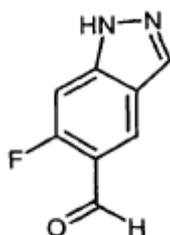


- 10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 2A, se preparó el compuesto del título con el uso de 2,74 g (15,5 mmol) de 6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 17A) y 2,6 g (24,8 mmol) de (1*Z*)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, produciendo 1,6 g (42 % del t.) del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,83$  min; EM (IEN+):  $m/z = 244$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 19A

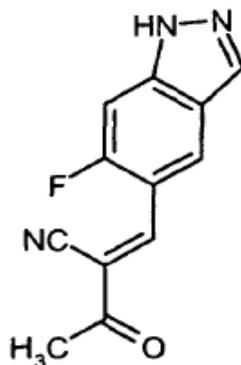
6-Fluoro-1*H*-indazol-5-carbaldehído



- 15 Se enfrió una suspensión de 4,8 g (30 mmol) de 6-fluoro-1*H*-indazol-5-carbonitrilo [disponible en el mercado; su preparación se proporciona en el documento EP 1510516-A1 (ejemplo de producción 82)] en tolueno anhidro (150 ml) hasta -40 °C. En una atmósfera de gas inerte, se añadió una solución de 48 ml (72 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno) durante 30 min, y se agitó la mezcla resultante a -40 °C durante 3 h. Después, se añadió acetato de etilo (30 ml) y se agitó la mezcla durante 20 min más a -40 °C seguido de la adición gota a gota de ácido tartárico acuoso (1 M, 30 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta 0 °C y se filtró a esta temperatura. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo varias veces y, posteriormente, se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido de esta manera (2,60 g, 53 % del t.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20
- 25 EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,59$  min; EM (IEN+):  $m/z = 165$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20A**

(2E)-2-[(6-Fluoro-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



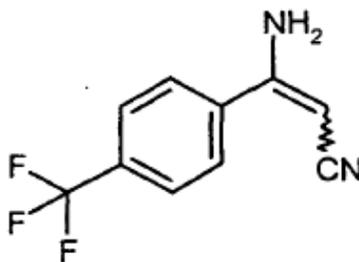
5 El compuesto del título se preparó a partir de 3,7 g (pureza del 80 %, 18,0 mmol) de 6-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 19A) y 2,08 g (19,84 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A, produciendo 2,5 g (61 % del t.) del producto, que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

EM-CL (procedimiento 2):  $T_r = 0,71$  min; EM (IEN+):  $m/z = 230$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,90$  (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 2,5 (sa, 3H) ppm.

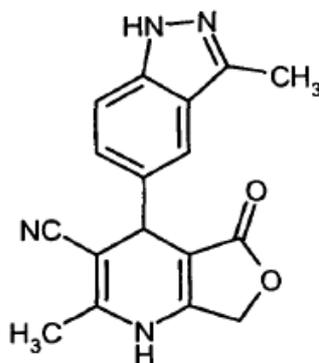
**Ejemplo 21A**

3-Amino-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-enonitrilo



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 11A con el uso de 4-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 2,89 mmol), produciendo 606 mg (99 % del t.) del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-CL (procedimiento 5):  $T_r = 2,08$  min; EM (EN+):  $m/z = 213$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplos de preparación:****Ejemplo 1**2-Metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo5 Procedimiento A:

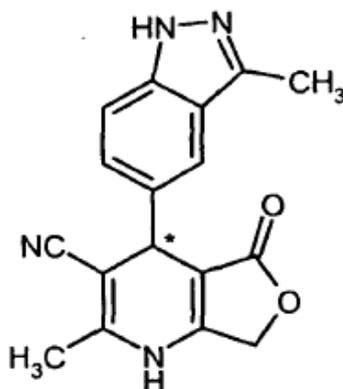
Se agitó una solución de 300 mg (1,332 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutano-nitrilo (Ejemplo 2A), 136 mg (1,332 mmol) de furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona y 123 mg (1,598 mmol) de acetato de amonio en ácido acético (6,3 ml) a 110 °C durante 3 h. Luego se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; gradiente de diclorometano/metanol, mezcla final 30:1 v/v), dando 59 mg (14 % del t.) del compuesto del título racémico.

Procedimiento B:

Se agitó una solución de 100 mg (0,624 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 54 mg (0,624 mmol) de 3-aminobut-2-enonitrilo y 120 mg (0,624 mmol) de 4-(acetoxi)-3-oxobutanoato de etilo [preparación: documento US 4.720.572 (Ejemplo 1)] en 1-propanol (2 ml) a temperatura de reflujo durante una noche. Luego se añadieron ácido clorhídrico concentrado (115  $\mu$ l) y agua (350  $\mu$ l), y se continuó la agitación a 100 °C durante 1 h. Tras enfriar, se purificó directamente la mezcla mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua +TFA al 0,1 %), produciendo 103 mg (51 % del t.) del compuesto del título racémico.

EM-CL (procedimiento 2):  $T_r = 0,72$  min; EM (IEN+):  $m/z = 307$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,62$  (sa, 1H), 10,69 (sa, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,89 (dd, 2H), 4,61 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 2 y Ejemplo 3**2-Metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)

El compuesto racémico del Ejemplo 1 (125 mg) se separó en los enantiómeros mediante cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 65:35 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 35 °C; detección UV: 220 nm]:

**Ejemplo 2 (Enantiómero 1):**

Rendimiento: 49 mg (pureza química > 99 %, e.e. > 99 %).

$T_r$  = 5,66 min [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; Eluyente: iso-hexano/etanol 70:30 + dietilamina al 0,2 %; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 235 nm].

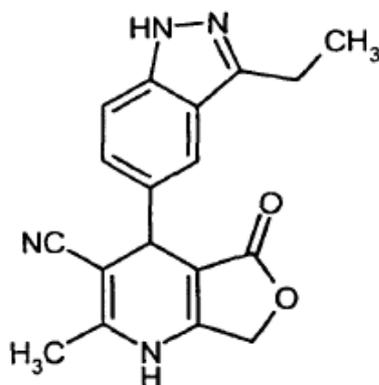
5 **Ejemplo 3 (Enantiómero 2):**

Rendimiento: 45 mg (pureza química > 95 %, e.e. > 99 %).

$T_r$  = 10,10 min [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; Eluyente: iso-hexano/etanol 70:30 + dietilamina al 0,2 %; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 235 nm].

**Ejemplo 4**

10 4-(3-Etil-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo



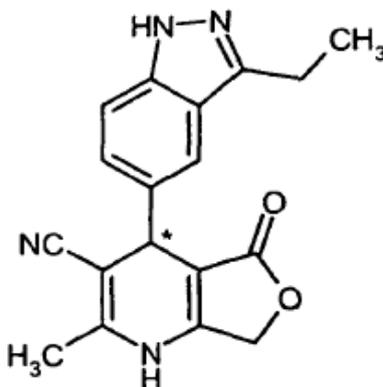
15 El compuesto del título se preparó a partir de 600 mg (2,508 mmol) de (2*E*)-2-[(3-etil-1*H*-indazol-5-il)-metiliden]-3-oxobutanenitrilo (Ejemplo 7A), 256 mg (2,508 mmol) de furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona y 232 mg (3,010 mmol) de acetato de amonio de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, produciendo 98 mg (12 % del t.) del compuesto racémico tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; gradiente de diclorometano/metanol, mezcla final 30:1 v/v).

EM-CL (procedimiento 2):  $T_r$  = 0,81 min; EM (IEN+):  $m/z$  = 321 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12,61 (sa, 1H), 10,66 (sa, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,89 (dd, 2H), 4,62 (s, 1H), 2,90 (c, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,31 (t, 3H) ppm.

20 **Ejemplo 5 y Ejemplo 6**

4-(3-Etil-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo (Enantiómero 1 y 2)



El compuesto racémico del Ejemplo 4 (90 mg) se separó en los enantiómeros mediante cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 50:50 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm]:

Ejemplo 5 (Enantiómero 1):

- 5 Rendimiento: 25 mg (pureza química > 98,5 %, e.e. > 99 %).

$T_r$  = 3,90 min [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano/ etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

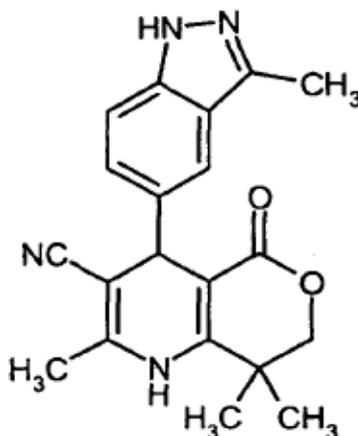
Ejemplo 6 (Enantiómero 2):

Rendimiento: 25 mg (pureza química > 94 %, e.e. > 98,8 %).

- 10  $T_r$  = 6,24 min [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

**Ejemplo 7**

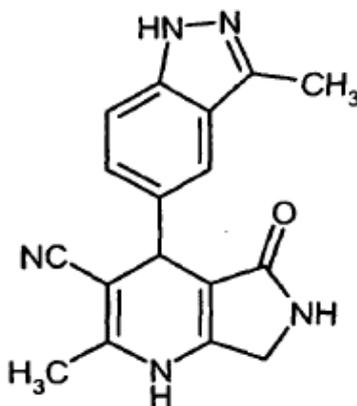
2,8,8-Trimetil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-4*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 200 mg (0,888 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 2A), 126 mg (0,888 mmol) de 5,5-dimetildihidro-2*H*-piran-2,4(3*H*)-diona [preparación: documento US 2006/0014826-A1 (Producto intermedio 6)] y 102 mg (1,332 mmol) de acetato de amonio de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, produciendo 51 mg (16 % del t.) tras la purificación mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) seguida de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; gradiente de acetato de etilo/ciclohexano, mezcla final 5:1 v/v).

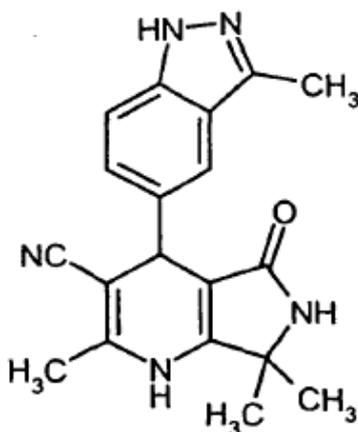
EM-CL (procedimiento 4):  $T_r$  = 0,76 min; EM (IEN+):  $m/z$  = 349 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12,60 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,90 (dd, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,25 (s, 6H) ppm.

**Ejemplo 8**2-Metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo

5 Se agitó una solución de 200 mg (0,888 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutano-nitrilo (Ejemplo 2A), 353 mg (0,888 mmol, pureza del aprox. 50 %) de 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo [W.-R. Li *et al.*, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4702-4706] y 102 mg (1,332 mmol) de acetato de amonio en ácido acético (4 ml) a 100 °C durante 45 min. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo, primero mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; gradiente de diclorometano/metanol, mezcla final 10:1 v/v) y luego mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %), dando 31 mg

10 (11 % del t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 2):  $T_r = 0,63$  min; EM (IEN+):  $m/z = 306$  (M+H)<sup>+</sup>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,58$  (sa, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,91 (dd, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.**Ejemplo 9**15 2,7,7-Trimetil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo

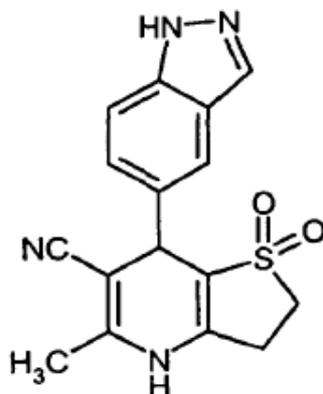
20 Se agitó una solución de 200 mg (0,888 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutano-nitrilo (Ejemplo 2A), 226 mg (0,888 mmol, pureza del aprox. 50 %) de 4-hidroxi-5,5-dimetil-1,5-di-hidro-2*H*-pirrol-2-ona [K. Matsuo *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 3724-3729] y 102 mg (1,332 mmol) acetato de amonio en ácido acético (4 ml) a 100 °C durante 15 min. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo, primero mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) y luego mediante CCF preparativa (eluyente: diclorometano/metanol 10:1), dando 33 mg (11 % del t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,65$  min; EM (IEN+):  $m/z = 334$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,58$  (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 10**

7-(1*H*-Indazol-5-il)-5-metil-2,3,4,7-tetrahidrotien[3,2-*b*]piridin-6-carbonitrilo-1,1-dióxido



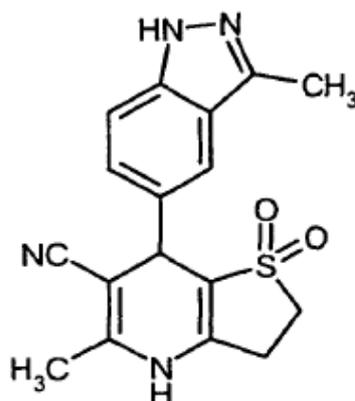
- 5 Se calentaron a reflujo durante una noche 127 mg (0,947 mmol) de dihidrotiofen-3(1*H*)-ona-1,1-dióxido, 266 mg (0,947 mmol) de (2*E*)-2-(1*H*-indazol-5-il-metiliden)-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 8A) y 88 mg (1,136 mmol) de acetato de amonio en ácido acético (5 ml). Tras enfriar, se evaporó la mezcla hasta la sequedad, y se purificó el residuo mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua), produciendo 16 mg (5 % del t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 5):  $T_r = 1,31$  min; EM (IEN+):  $m/z = 327$  (M+H)<sup>+</sup>

- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9,75$  (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 11**

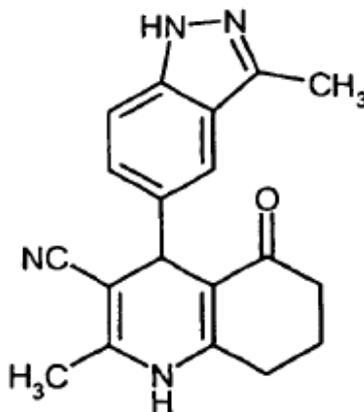
5-Metil-7-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-2,3,4,7-tetrahidrotien[3,2-*b*]piridin-6-carbonitrilo-1,1-dióxido



- 15 Se calentaron a reflujo durante un noche 850 mg (6,336 mmol) de dihidrotiofen-3(2*H*)-ona-1,1-dióxido, 1,78 g (6,336 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 2A) y 586 mg (7,603 mmol) de acetato de amonio en ácido acético (30 ml). Tras enfriar, se evaporó la mezcla hasta la sequedad, y se extrajo el residuo en acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Tras filtrar y evaporar hasta la sequedad, se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua), produciendo 89 mg (4 % del t.) del compuesto del título.

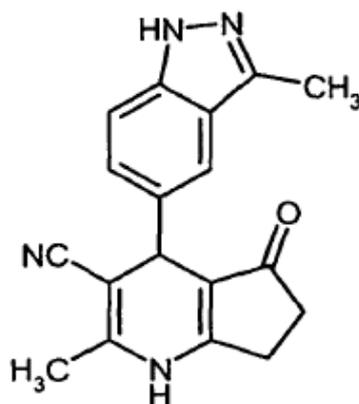
EM-CL (procedimiento 5):  $T_r = 1,36$  min; EM (IEN+):  $m/z = 341$  (M+H)<sup>+</sup>

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9,73$  (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 12**2-Metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo

5 Se calentaron hasta 50 °C durante una noche 273 mg (2,442 mmol) de ciclohexano-1,3-diona, 500 mg (2,222 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 2A) y 205 mg (2,664 mmol) de acetato de amonio en ácido acético (5 ml). A continuación, se añadió más acetato de amonio (102 mg, 1,332 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 24 h. Tras enfriar, se evaporó la mezcla hasta la sequedad, y se extrajo el residuo en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. Se extrajeron las fases acuosas combinadas con acetato de etilo.

10 Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras filtrar y evaporar hasta la sequedad, se purificó el resto del sólido mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua), produciendo 55 mg (8 % del t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 5):  $T_r = 1,42$  min; EM (IEN+):  $m/z = 319$  (M+H)<sup>+</sup>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,52$  (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H) ppm.**15 Ejemplo 13**2-Metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[b]piridin-3-carbonitrilo

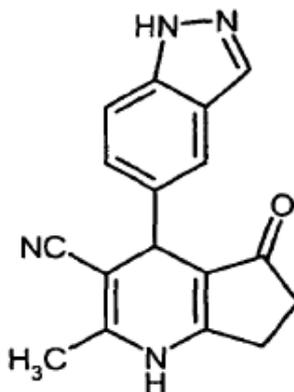
20 Se calentaron 91 mg (0,936 mmol) de ciclopentan-1,3-diona, 150 mg (0,936 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A) y piperidina (0,1 ml) en etanol (8 ml) a reflujo durante 1,5 h, y luego se dejó reposar sin agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después se evaporó la mezcla hasta la sequedad, se disolvió el sólido restante en ácido acético (8 ml) y se añadieron 77 mg (0,936 mmol) de 3-aminobut-2-enonitrilo. Se calentó la solución a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, se volvió a evaporar la mezcla hasta la sequedad, y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua), produciendo 34 mg (12 % del t.) del compuesto del título.

25 EM-CL (procedimiento 5):  $T_r = 1,32$  min; EM (IEN+):  $m/z = 305$  (M+H)<sup>+</sup>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,55$  (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,43 (sa, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,49 (s,

1H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H), 2,12 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 14

4-(1*H*-Indazol-5-il)-2-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[b]piridin-3-carbonitrilo



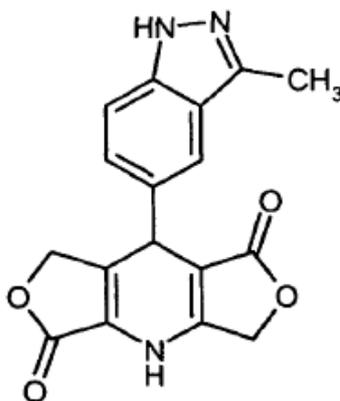
- 5 Se calentaron a reflujo durante 4 h 100 mg (1,026 mmol) de ciclopentan-1,3-diona, 150 mg (1,026 mmol) de 1*H*-indazol-5-carbaldehído y piperidina (0,1 ml) en etanol (8 ml). Luego se evaporó la mezcla hasta la sequedad, se disolvió el sólido restante en ácido acético (8 ml), y se añadieron 84 mg (1,026 mmol) de 3-aminobut-2-enonitrilo. Se calentó la solución a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, se volvió a evaporar la mezcla hasta la sequedad y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua), produciendo 40 mg (13 % del t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 5):  $T_r = 1,27$  min; EM (IEN+):  $m/z = 291$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,99$  (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,49 (s, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,26-2,23 (m, 2H), 2,12 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 15

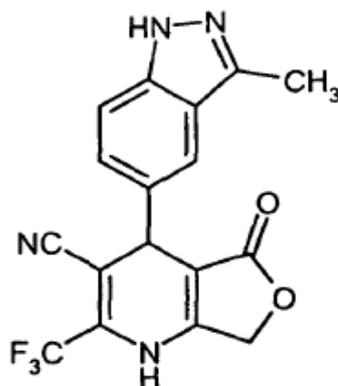
- 15 8-(3-Metil-1*H*-indazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahidro-1*H*,5*H*-difuro[3,4-*b*:3',4'-*e*]piridin-1,5-diona



- 20 Se agitó a reflujo durante 1 h una solución de 120 mg (0,75 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A) y 75 mg (0,75 mmol) de furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona en 1-pentanol (1,5 ml). Luego se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (1,5 ml), y se concentró la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido acético (1,5 ml) y se añadieron 111 mg (1,12 mmol) de 3-aminofuran-2(5*H*)-ona [U. Kraatz *et al.*, *Chem. Ber.* 1971, 104, 2458-2466]. Se agitó la solución resultante a 100 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua), dando 68 mg (27 % del t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,60$  min; EM (IEN+):  $m/z = 324$  (M+H)<sup>+</sup>

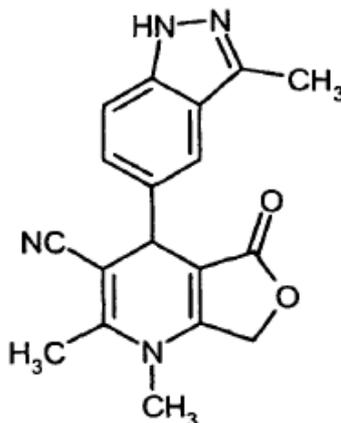
- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,60$  (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,97-4,81 (m, 4H), 4,45-4,35 (m, 1H), 2,47 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 16**4-(3-Metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-2-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

5 Se calentaron a reflujo 100 mg (0,624 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A) y 62,5 mg (0,624 mmol) de furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona en 1-pentanol (3 ml) durante 1 h. Tras la adición de 425 mg (3,120 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [A. W. Lutz, Patente de EE.UU. N° 3.635.977], se agitó la reacción a 100 °C durante otras 4 h. Luego se añadieron ácido clorhídrico conc. (115  $\mu$ l) y agua (350  $\mu$ l), y se agitó la mezcla a 100 °C durante otra hora. Tras enfriar, se purificó directamente la mezcla mediante RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %), dando 33 mg (14 % del t.) del compuesto del título.

10 EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,78$  min; EM (IEN+):  $m/z = 361$  (M+H)<sup>+</sup>

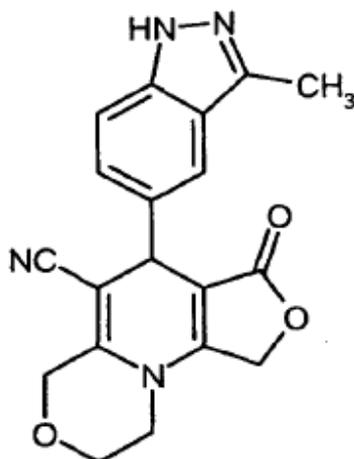
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,70$  (sa, 1H), 11,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,95 (dd, 2H), 4,90 (s, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 17**1,2-Dimetil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

15 Se enfrió una solución de 100 mg (0,326 mmol) de 2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 1) en DMF (2 ml) hasta 0 °C. Se añadieron 128 mg (0,392 mmol) de carbonato de cesio a esta temperatura, y tras 30 min, se añadieron 14  $\mu$ l (0,229 mmol) de yoduro de metilo gota a gota. Tras agitar durante una noche a T.A., se añadió más yoduro de metilo (2  $\mu$ l) y se siguió agitando a T.A. durante otras 3 h. De nuevo, se añadieron yoduro de metilo (6  $\mu$ l) y una pequeña cantidad de carbonato de cesio, y se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante una noche, antes de añadir agua (1 ml). Se purificó directamente la solución, primero mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) seguida de CCF preparativa (eluyente: diclorometano/etanol 20:1), dando 11 mg (11 % del t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 2):  $T_r = 0,75$  min; EM (IEN+):  $m/z = 321$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,62$  (sa, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,07 (dd, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) ppm.

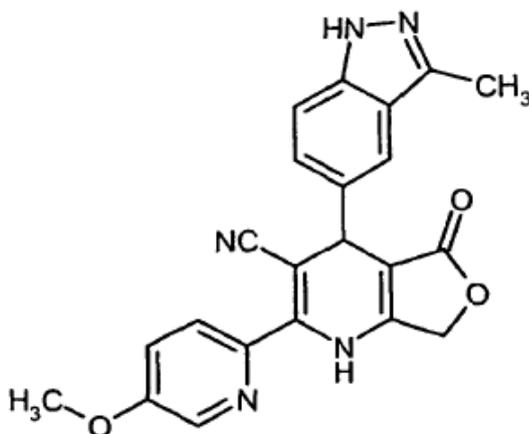
**Ejemplo 18**4-(3-Metil-1*H*-indazol-5-il)-3-oxo-1,3,4,6,8,9-hexahidrofuro[3',4':5,6]pirido[2,1-c][1,4]oxazin-5-carbonitrilo

5 En el matraz A, se calentaron 235 mg (1,469 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A) y 150 mg (1,469 mmol) de furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona a reflujo en 1-pentanol (3 ml) durante 1 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. En un segundo matraz B, se calentó una mezcla de 494 mg (2,203 mmol) de *tert*-butilo (2*E/Z*)-ciano(morfolin-3-ilideno)etanoato (Ejemplo 10A) en ácido clorhídrico 6 M (21 ml) hasta 100 °C durante 15 min. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución del matraz B a presión reducida, y se disolvió el sólido restante en ácido acético (4 ml). Se añadió esta solución al matraz A, y se agitó la mezcla resultante a 100 °C

10 durante 1,5 h. Luego se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; gradiente de tolueno/etanol, mezcla final 10:1 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (151 mg, 29 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,70$  min; EM (IEN+):  $m/z = 349$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,63$  (sa, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 19**2-(5-Metoxipiridin-2-il)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo

20 Se calentó una solución de 172 mg (1,073 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 188 mg (1,073 mmol) de 3-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)prop-2-enonitrilo en bruto (Ejemplo 11A) y 242 mg (1,288 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] en 1-propanol (4 ml) a reflujo durante 12 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 0,75 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida, y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua)

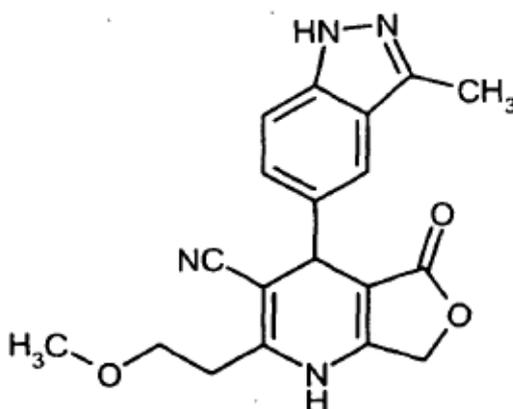
seguida de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; gradiente de diclorometano/metanol, mezcla final 95:5 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30,7 mg, 7 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,77$  min; EM (IEN+):  $m/z = 400$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 12,64$  (s, 1H), 10,43 (sa, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,00-4,83 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 20

2-(2-Metoxietil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo



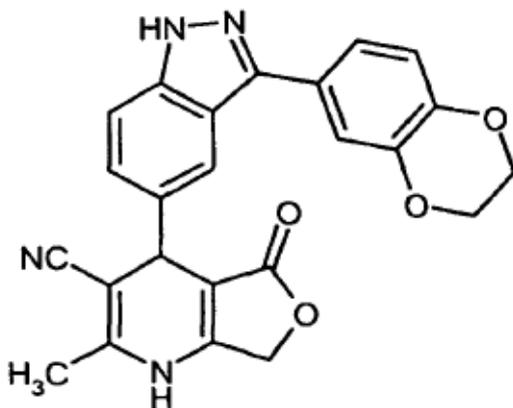
10 Se calentó una solución de 100 mg (0,624 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 87 mg (0,69 mmol) de 5-metoxi-3-oxopentanonitrilo en bruto (Ejemplo 12A), 120 mg (0,624 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] y 147 mg (1,87 mmol) de acetato de amonio en 1-propanol (2 ml) a reflujo durante 12 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 0,465 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida, y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 9:1 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (51,2 mg, 23 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,69$  min; EM (IEN+):  $m/z = 351$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 12,62$  (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,95-4,80 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,78-2,55 (m, 2H), 2,47 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 21

4-[3-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1*H*-indazol-5-il]-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro-[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo



25 A una solución desgasificada de 120 mg (0,323 mmol) de 4-(3-bromo-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 24) y 69,8 mg (0,388 mmol) de ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico en 1,4-dioxano anhidro (4,5 ml), se añadieron en atmósfera de gas inerte 37,4 mg (0,032 mmol) de

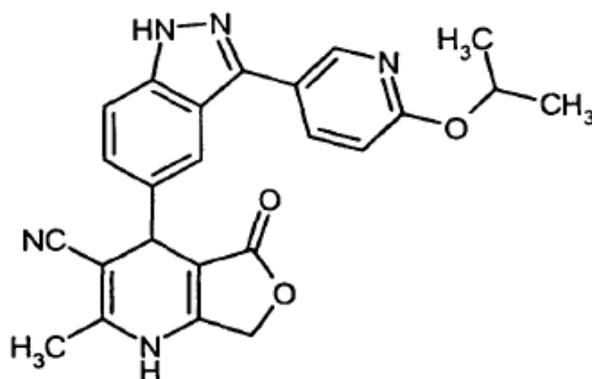
5 tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y solución acuosa de bicarbonato sódico (2 M, 0,77 ml). Se agitó la mezcla resultante a 95 °C durante 12 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente y concentrar bajo presión reducida, se disolvió el sólido restante en acetato de etilo (20 ml). Posteriormente, se lavó la solución con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26 mg, 19 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,82$  min; EM (IEN+):  $m/z = 427$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,12$  (s, 1H), 10,18 (sa, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,97-4,80 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,31 (s, 4H), 2,13 (s, 3H) ppm.

## 10 Ejemplo 22

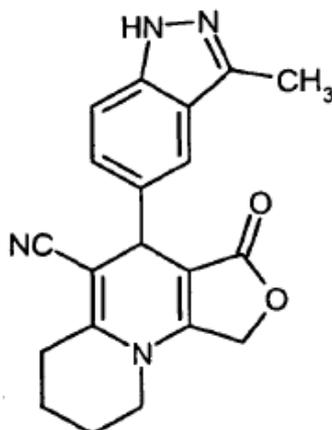
2-Metil-5-oxo-4-{3-[6-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-1*H*-indazol-5-il]-1,4,5,7-tetrahidrofuro-[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



15 A una solución desgasificada de 120 mg (0,323 mmol) de 4-(3-bromo-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 24) y 70,2 mg (0,388 mmol) de ácido [6-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]borónico en 1,4-dioxano anhidro (3,5 ml), se añadieron en atmósfera de gas inerte 37,4 mg (0,032 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y solución acuosa de bicarbonato sódico (2 M, 0,77 ml). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 12 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente y concentrar bajo presión reducida, se disolvió el sólido restante en acetato de etilo (20 ml). Posteriormente, se lavó la solución con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 19 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,90$  min; EM (IEN+):  $m/z = 428$  (M+H)<sup>+</sup>

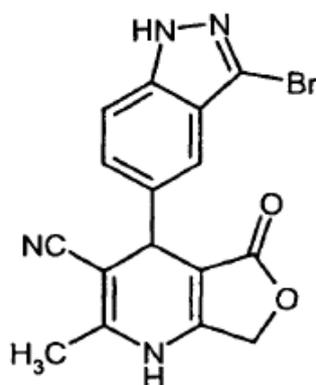
25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,25$  (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,34 (sept, 1H), 4,97-4,80 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,35 (d, 6H) ppm.

**Ejemplo 23**4-(3-Metil-1*H*-indazol-5-il)-3-oxo-1,4,6,7,8,9-hexahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]quinolizin-5-carbonitrilo

Se calentó una solución de 138 mg (0,86 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 105 mg (1,073 mmol) de piperidin-2-iliden-etanonitrilo [documento WO 2008/071451, *Synth. Prep.* 5] y 194 mg (1,031 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] en 1-propanol (3 ml) a reflujo durante 12 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 0,60 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó el sólido restante mediante CCF preparativa (gel de sílice; eluyente: diclorometano/etanol 20:1 v/v). Se volvió a purificar el producto mediante trituración en una mezcla de acetonitrilo/metanol/agua (2:6:1 v/v/v). Se recogió el precipitado por filtración y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, 6 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,78$  min; EM (IEN+):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,62$  (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,12-4,98 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,60-3,39 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo 24**4-(3-Bromo-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo

Se calentó una solución de 2,45 g (10,89 mmol) de 3-bromo-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 13A), 0,931 g (10,89 mmol) de 3-aminobut-2-enonitrilo y 2,09 g (10,89 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxo-butanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] en 1-propanol (50 ml) a reflujo durante 12 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 14 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (756 mg, 19 % del t.).

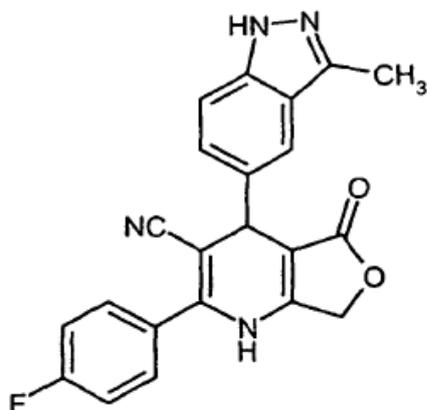
EM-CL (procedimiento 5):  $T_r = 1,52$  min; EM (IEN+):  $m/z = 371$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 13,44$  (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 5,00-4,82 (m,

2H), 4,72 (s, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 25

2-(4-Fluorofenil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo



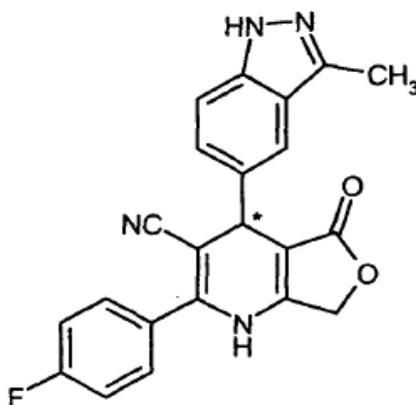
- 5 Se calentó una solución de 241 mg (1,51 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 244 mg (1,51 mmol) de 3-amino-3-(4-fluorofenil)prop-2-enonitrilo [*J. Heterocyclic Chem.* 1998, 35, 805-810] y 340 mg (1,81 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] en 1-propanol (4 ml) a reflujo durante 12 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 1,05 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetronitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg, 34 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,83$  min; EM (IEN+):  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>

- 15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,64$  (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 5,00-4,84 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 26 y Ejemplo 27

2-(4-Fluorofenil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)



- 20 El compuesto racémico del Ejemplo 25 (100 mg) se separó en los enantiómeros mediante cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 50:50 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm]:

Ejemplo 26 (*Enantiómero 1*):

Rendimiento: 38 mg (pureza química > 98,5 %, e.e. > 99,5 %)

$T_r = 4,06$  min [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 50:50; caudal:

1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm].

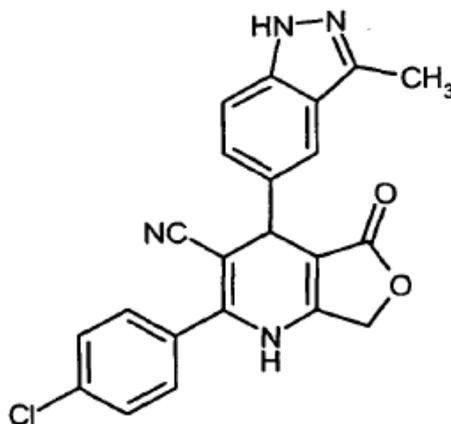
Ejemplo 27 (Enantiómero 2):

Rendimiento: 51 mg (pureza química > 99,5 %, e.e. del > 99,5 %)

5  $T_r$  = 8,43 min [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm].

**Ejemplo 28**

2-(4-Clorofenil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



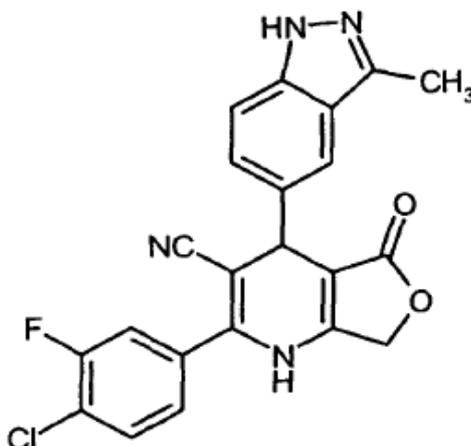
10 Se calentó una solución de 245 mg (1,53 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 300 mg (1,68 mmol) de 3-amino-3-(4-clorofenil)prop-2-enonitrilo [*J. Heterocyclic Chem.* 1998, 35, 805-810] y 287 mg (1,53 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] en 1-propanol (6 ml) a reflujo durante 12 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 1,2 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (248 mg, 40 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r$  = 0,88 min; EM (IEN<sup>+</sup>):  $m/z$  = 403 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12,64 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,00-4,84 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

20 **Ejemplo 29**

2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



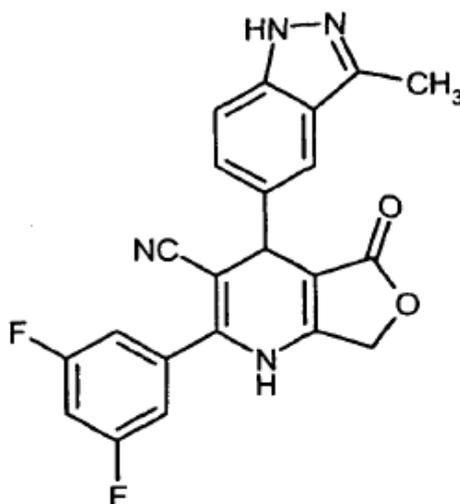
- 5 Se calentó una solución de 148 mg (0,93 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 200 mg (1,02 mmol) de 3-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)prop-2-enonitrilo (Ejemplo 14A) y 174 mg (0,93 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] en 1-propanol (3,5 ml) a reflujo durante 12 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 0,76 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v), seguida de CCF preparativa (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol 20:1 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 13 % del t.).

EM-CL (procedimiento 2):  $T_r = 1,02$  min; EM (IEN+):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>

- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,63$  (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 5,00-4,84 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 30

2-(3,5-Difluorofenil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo

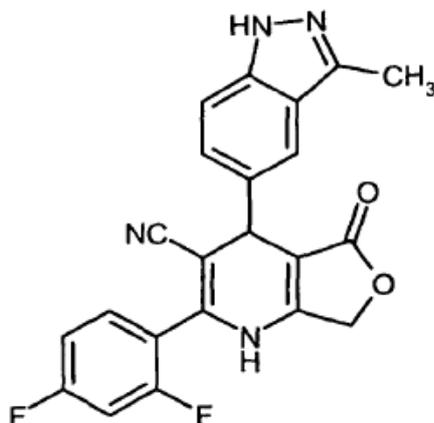


- 15 Se calentó una solución de 162 mg (1,01 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 200 mg (1,11 mmol) de 3-amino-3-(3,5-difluorofenil)prop-2-enonitrilo (Ejemplo 15A) y 190 mg (1,01 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] en 1-propanol (6 ml) a reflujo durante 12 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 0,80 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (39 mg, 10 % del t.).

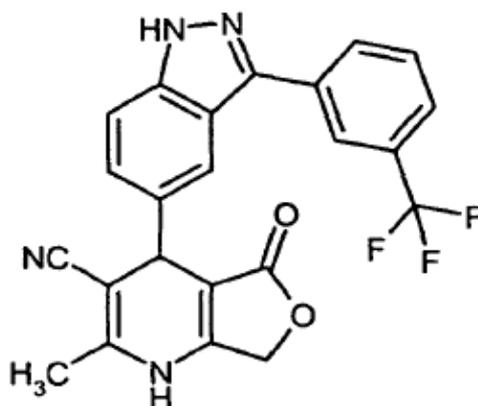
EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,86$  min; EM (IEN+):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,63$  (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,32 (m, 5H), 5,00-4,84 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

25

**Ejemplo 31**2-(2,4-Difluorofenil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

5 Se calentó una solución de 232 mg (1,45 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 287 mg (1,59 mmol) de 3-amino-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enonitrilo (Ejemplo 16A) y 273 mg (1,45 mmol) de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de etilo [*Tetrahedron* 1978, 34, 1453-5] en 1-propanol (6 ml) a reflujo durante 12 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 0,80 ml), y se volvió a calentar la mezcla resultante hasta 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó el sólido restante mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v), seguida de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol 95:5 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (62 mg, 10 % del t.).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,82$  min; EM (IEN+):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,66$  (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,00-4,84 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.**15 Ejemplo 32**2-Metil-5-oxo-4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-5-il}-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

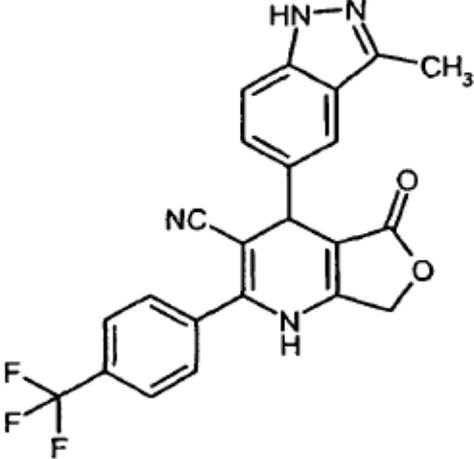
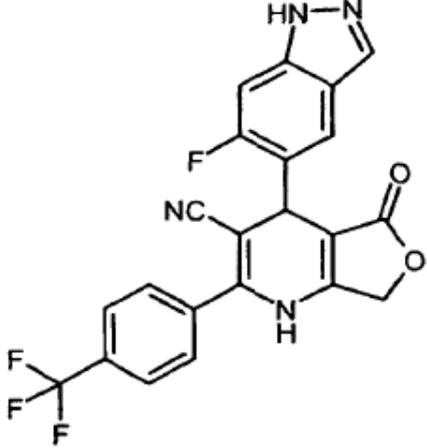
20 A una solución desgasificada de 120 mg (0,323 mmol) de 4-(3-bromo-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 24) y 73,7 mg (0,388 mmol) de ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico en 1,4-dioxano anhidro (4,8 ml), se añadieron en atmósfera de gas inerte 37,4 mg (0,032 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y solución acuosa de bicarbonato sódico (2 M, 0,77 ml). Se agitó la mezcla resultante a 95 °C durante 12 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente y concentrar bajo presión reducida, se disolvió el sólido restante en acetato de etilo (20 ml). Posteriormente, se lavó la solución con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC preparativa (primera serie: gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 95:5 v/v; segunda serie: metanol/agua isocrática 75:25 v/v), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg, 4 % del t.).

EM-CL (procedimiento 6):  $T_r = 2,14$  min; EM (IEN+):  $m/z = 437$  (M+H)<sup>+</sup>

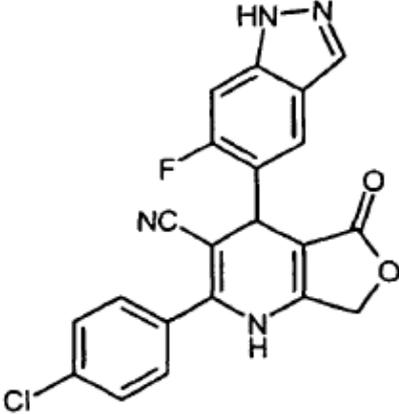
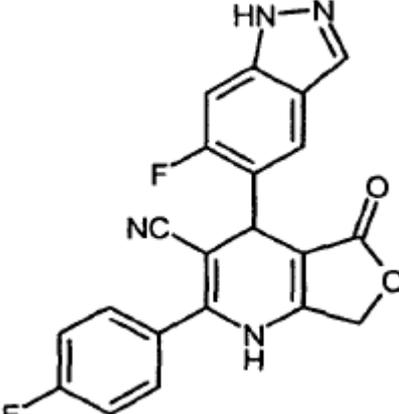
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,47 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 19; la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de gel de sílice preparativa, usando un gradiente de diclorometano/metanol.

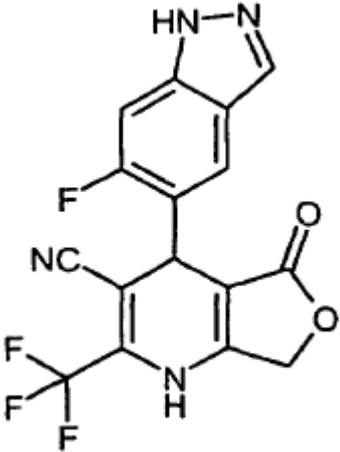
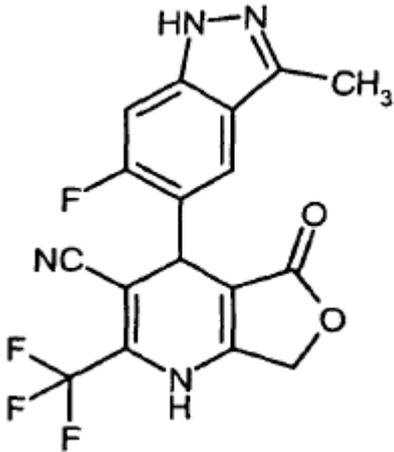
5

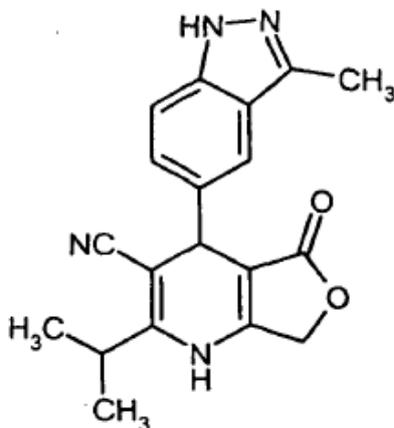
| Ejemplo | Nombre / Estructura (rendimiento)   | Datos analíticos   |
|---------|---|--|
| 33      | <p>4-(3-Metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-5-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,7-tetra-hidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo</p>  <p>(6 % del t.)<sup>1</sup></p> | <p>EM-CL (procedimiento 4): <math>T_r</math> = 0,93 min; <math>m/z</math> = 437 (<math>M+H</math>)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> = 12,64 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.</p> |
| 34      | <p>4-(6-Fluoro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-5-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,7-tetra-hidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo</p>  <p>(26 % del t.)</p>          | <p>EM-CL (procedimiento 2): <math>T_r</math> = 1,04 min; <math>m/z</math> = 441 (<math>M+H</math>)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> = 13,17 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,95 (m, 2H) ppm.</p>                        |

(Continuación)

| Ejemplo  | Nombre / Estructura (rendimiento)   | Datos analíticos  |
|--|---|---|
| 35   | 2-(4-Clorofenil)-4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidro-furo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-carbonitrilo<br><br>(33 % del t.) <sup>1</sup> | EM-CL (procedimiento 4): $T_r = 0,88$ min; $m/z = 407$ (M+H) <sup>+</sup><br><br>RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta = 13,16$ (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,93 (m, 2H) ppm.      |
| 36   | 4-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidro-furo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-carbonitrilo<br><br>(26 % del t.)           | EM-CL (procedimiento 4): $T_r = 0,82$ min; $m/z = 391$ (M+H) <sup>+</sup><br><br>RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta = 13,15$ (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 4,93 (m, 2H) ppm. |
| <sup>1</sup> ) tras otra purificación mediante RP-HPLC preparativa [columna: Sunfire C18, 5 $\mu$ m, 19 mm x 150 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 70:30 v/v; caudal: 25 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm]. |   |   |

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 16; la purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC preparativa, usando un gradiente de acetonitrilo/agua + gradiente de TFA al 0,1 %.

| Ejemplo | Nombre / Estructura (rendimiento)  | Datos analíticos   |
|---------|--|--|
| 37      | <p>4-(6-Fluoro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-5-oxo-2-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-furo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo</p>  <p>(5 % del t.)<sup>1</sup></p> | <p>EM-CL (procedimiento 2): <math>T_r = 0,86</math> min; <math>m/z = 365</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 13,20</math> (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,94 (m, 2H) ppm.</p> |
| 38      | <p>4-(6-Fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-5-oxo-2-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetra-hidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo</p>  <p>(10 % del t.)</p>  | <p>EM-CL (procedimiento 4): <math>T_r = 0,79</math> min; <math>m/z = 379</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 12,77</math> (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,94 (m, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm.</p> |

**Ejemplo 39**4-(3-Metil-1*H*-indazol-5-il)-5-oxo-2-(propan-2-il)-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

5 Se agitó una solución de 50 mg (0,312 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 34 mg (0,312 mmol) de 3-amino-4-metilpent-2-enonitrilo [P. Stanetty *et al.*, *Monatshfte für Chemie* 1999, 130, 441-450] y 59 mg (0,312 mmol) de 4-(acetoxi)-3-oxobutanoato de etilo [preparación: documento US 4.720.572 (Ejemplo 1)] en 1-propanol (1 ml) a temperatura de reflujo durante una noche. A continuación, se añadieron ácido clorhídrico concentrado (60  $\mu$ l) y agua (175  $\mu$ l), y se siguió la agitación a 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se purificó directamente la mezcla mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %), produciendo 50 mg (48 % del t.) del compuesto del título racémico.

EM-CL (procedimiento 4):  $T_r = 0,77$  min; EM (IEN+):  $m/z = 335$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,62$  (sa, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,90 (dd, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,02 (sept, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,20 (dd, 6H) ppm.

B. Evaluación de la actividad biológica

15 La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención se puede realizar a través de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

Ensayo de la actividad de tirosina quinasa receptora de c-Met (lectura de NADH):

20 Se usa la proteína c-Met humana recombinante (Invitrogen, Carlsbad, California, Estados Unidos). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usa el péptido KKKSPGEYVNIEFG (JPT, Alemania). Para el ensayo, se pipetea 1  $\mu$ l de una solución concentrada 51 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa blanca de microtitulación de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 25  $\mu$ l de una solución de c-Met (concentración final 30 nM) y piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania; concentración final 8 mg/l) en el tampón de ensayo [ácido 3-(*N*-morfolin)propanosulfónico (MOPS), 50 mM, pH 7; MgCl<sub>2</sub>, 10 mM; albúmina de suero bovino (ASB), 0,01 %; Triton X 100, 0,01 %; DTT, 2 mM], y se incuba la mezcla durante cinco minutos a temperatura ambiente. Después, se inicia la reacción de la quinasa mediante la adición de 25  $\mu$ l de una solución de adenosín trifosfato (ATP, concentración final 30  $\mu$ M), sustrato (concentración final 100  $\mu$ M), dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH, concentración final 50  $\mu$ M) y ditiotreitól (DTT, concentración final 2 mM) en tampón de ensayo, y se incuba la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 30 100 minutos a 32 °C.

Posteriormente, se evalúa la cantidad del sustrato fosforilado mediante la medición de la disminución de fluorescencia de NADH. Por tanto, se miden las emisiones de fluorescencia a 465 nm tras la excitación a 340 nm en un lector de fluorescencia, por ejemplo Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Suiza). Se normalizan los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición; el resto de componentes del ensayo que no sean enzimáticos = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se analizan en la misma placa de microtitulación a nueve 35 concentraciones distintas en el intervalo de 10  $\mu$ M a 1 nM (10  $\mu$ M, 3,1  $\mu$ M, 1,0  $\mu$ M, 0,3  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,03  $\mu$ M, 0,01  $\mu$ M, 0,003  $\mu$ M, 0,001  $\mu$ M; series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 51 veces mediante diluciones en serie 1:3) por duplicado para cada concentración, y se calculan los valores de CI<sub>50</sub> usando un software propio.

40

Los compuestos de la invención, cuando se analizaron en este ensayo, demostraron la capacidad de inhibir la actividad de tirosina quinasa del c-Met con valores de  $CI_{50}$  inferiores a 10  $\mu$ M, preferentemente inferiores a 1  $\mu$ M.

En la siguiente tabla, se enumeran algunos valores representativos de  $CI_{50}$ :

| Nº de Ejemplo | $CI_{50}$ [ $\mu$ M] |
|---------------|----------------------|
| 2             | 0,014                |
| 8             | 0,11                 |
| 18            | 0,015                |
| 22            | 0,009                |
| 25            | 0,016                |
| 36            | 0,019                |
| 38            | 0,020                |
| 39            | 0,014                |

Ensayo de fluorescencia resuelto con el tiempo homogéneo de tirosina quinasa receptora de c-Met (formato alternativo):

5 Se usa el dominio quinasa recombinante N-terminal marcado con His6 del c-Met humano (aminoácidos 960-1390), expresado en células de insecto (SF21) y purificado por cromatografía de afinidad Ni-NTA y cromatografía de exclusión por tamaño consecutiva (Superdex 200). Como alternativa, se puede usar el c-Met disponible en el mercado (Millipore). Como sustrato para la reacción de quinasa, se usa el copolímero poli-Glu, Tyr (4:1) biotinilado (Nº 61GT0BLC, Cis Biointernational, Marcoule, Francia).

10 Para el ensayo, se pipetea 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto DE ensayo en DMSO, en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 2  $\mu$ l de una solución de c-Met en tampón de ensayo [Hepes/NaOH 25 mM, pH 7,5;  $MgCl_2$  5 mM;  $MnCl_2$  5 mM; ditiotritol 2 mM; Tween 20 (Sigma) al 0,1 % (v/v) ; albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) ], y se incuba la mezcla durante 15 minutos a 22 °C para permitir la unión previa del compuesto de ensayo a la enzima antes de que comience la reacción de quinasa. Después, se inicia la reacción de quinasa mediante la adición de 3  $\mu$ l de una solución de adenosín trifosfato (ATP, 16,7  $\mu$ M; la concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l es 10  $\mu$ M) y sustrato (2,27  $\mu$ g/ml, la concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l es 1,36  $\mu$ g/ml ~ 30 nM) en tampón de ensayo, y se incuba la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 30 minutos a 22 °C. La concentración de c-Met en el ensayo se ajusta dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se selecciona de forma apropiada para mantener el ensayo en un intervalo lineal; las concentraciones enzimáticas típicas están en el intervalo de aproximadamente 0,03 nM (concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l). Se detiene la reacción mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de reactivos de detección de HTRF [estreptavidina-XLent 40 nM y PT66-Eu-quelato 2,4 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio (Perkin-Elmer)] en una solución acuosa de EDTA [EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 50 mM, pH 7,5].

25 Se incuba la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XLent y al PT66-Eu-quelato. Posteriormente, se evalúa una cantidad del sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del PT66-Eu-quelato a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, se miden las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector HTRF, por ejemplo, Rubystar (BMG Lab-technologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se toma como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizan (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición; resto de componentes de ensayo que no sean enzimáticos = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se analizan en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20  $\mu$ M a 1 nM (20  $\mu$ M, 6,7  $\mu$ M, 2,2  $\mu$ M, 0,74  $\mu$ M, 0,25  $\mu$ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM; series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) por duplicado para cada concentración, y los valores de  $CI_{50}$  se calculan mediante un ajuste de cuatro parámetros usando un software propio.

Los compuestos de la invención, cuando se analizaron en este ensayo, demostraron la capacidad de inhibir la actividad tirosina quinasa del c-Met con valores de  $CI_{50}$  inferiores a 10  $\mu$ M, preferentemente inferiores a 1  $\mu$ M.

40 Algunos valores representativos de  $CI_{50}$  se enumeran en la siguiente tabla:

| Nº de Ejemplo | CI <sub>50</sub> [µM] |
|---------------|-----------------------|
| 2             | 0,001                 |
| 7             | 0,028                 |
| 8             | 0,25                  |
| 16            | 0,007                 |
| 18            | 0,002                 |
| 31            | 0,002                 |
| 38            | 0,020                 |

#### Ensayo de fosfo-c-Met:

Se trata de un ensayo de tipo ELISA basado en células [Mesoscale Discover y (MSD), Gaithersburg, MD, EE.UU.] usando células tumorales MKN-45 (carcinoma gástrico, adquirido de la ATCC) sin estimulación del factor de crecimiento. Se depositan las células en un medio de crecimiento completo (10.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos el día uno. El día dos, tras un tratamiento con fármaco de dos horas en un medio sin suero, se lavan las células y después se lisan (60 µl/pocillo usando tampón de lisis recomendado por MSD) y se congelan a -80 °C. También el segundo día, se bloquean los sitios inespecíficos de unión a anticuerpo en las placas fosfo-Met de MSD con solución de bloqueo A de MSD durante una noche a 4 °C. El tercer día, se descongelan los lisados congelados en hielo y se transfieren 25 µl de lisado a la placa fosfo-Met de MSD, durante una hora con agitación, tras lavar una vez con solución salina tamponada con Tris + Tween 20 al 0,05 % (TBST). Después de retirar las proteínas no unidas, se añade el anticuerpo anti-Met Sulfa-TAG de MSD a una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpo (siguiendo el protocolo de MSD) a la placa durante una hora con agitación. Después se lava la placa con tampón TBST tres veces antes de añadir 1 x tampón de lectura de MSD. Luego se lee la placa en el equipo Discovery Workstation de MSD. Se introducen los datos en bruto, incluyendo los pocillos con un compuesto de referencia 10 µM (señal mínima) y los pocillos con DMSO sin ningún tratamiento de fármaco (señal máxima) en el programa Analyze 5 para la determinación de los valores de CI<sub>50</sub>.

#### Ensayo celular de fosfo-c-Met:

Se incuban células del adenocarcinoma gástrico humano (MKN45, adquiridas de la ATCC) sembradas sobre placas de microtitulación de 384 pocillos (9.000 células/pocillo) en 25 µl de medio de cultivo completo durante 24 horas a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. El segundo día, tras un tratamiento con fármaco de dos horas en un medio reducido en suero que contenía FCS al 0,1 %, se lavan las células y se lisan. Se transfieren los lisados a placas bloqueadas con ASB con anticuerpo de captura de c-Met previamente unido [adquirido en Mesoscale Discover y (MSD), Gaithersburg, MD, EE.UU.] durante una hora con agitación, tras lavar una vez con solución salina tamponada con Tris + Tween 20 al 0,05 % (TBST). Siguiendo el protocolo de MSD, se añade a la placa el anticuerpo de detección anti-fosfo-c-Met Sulfa-TAG a una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpo durante una hora con agitación a T.A. Tras lavar los pocillos con tampón Tris, se añade 1 x tampón de lectura, y se miden las placas en el Sector Imager 6000 (adquirido en Mesoscale). Los valores de CI<sub>50</sub> se calculan a partir de las curvas de respuesta a la dosis usando el ajuste Marquardt-Levenberg.

#### Ensayo de proliferación celular de un tumor *in vitro*:

El ensayo de proliferación celular de un tumor adherente usado para analizar los compuestos de la presente invención implica una lectura denominada Cell Titre-Glo desarrollada por Promega [B. A. Cunningham, "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays. Modern kits ease quantification of cell growth", *The Scientist* 2001, 15 (13), 26; S. P. Crouch *et al.*, "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity", *Journal of Immunological Methods* 1993, 160, 81-88]. La generación de una señal luminiscente corresponde a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células (proliferantes) metabólicamente activas.

Se siembran células H460 (carcinoma de pulmón, adquiridas de la ATCC) en placas de 96 pocillos con 3.000 células/pocillo en un medio completo con suero de ternera fetal al 10 % y se incuban durante 24 horas a 37 °C. Veinticuatro horas después de la siembra, se añaden los compuestos de ensayo en un intervalo de concentración final de 10 nM a 20 µM en diluciones en serie con una concentración de DMSO final del 0,2 %. Se incuban las células durante 72 horas a 37 °C en un medio de cultivo completo tras la adición del compuesto de ensayo. El cuarto día, con un kit de ensayo Promega Cell Titre-Glo Luminescent®, se lisan las células y se añaden 100 µl de mezcla de sustrato/tampón a cada pocillo, se mezcla y se incuba a temperatura ambiente durante ocho minutos. Se leen las muestras en un luminómetro para medir la cantidad de ATP presente en los lisados celulares de cada pocillo, que se corresponde con el número de células viables en ese pocillo. Los valores leídos en la incubación de 24 horas se restan de los del día 0. Para la determinación de los valores de CI<sub>50</sub>, se puede usar un

análisis de regresión lineal para determinar la concentración de fármaco que proporciona una inhibición del 50 % de la proliferación celular usando este formato de ensayo. Este protocolo se puede aplicar a diferentes líneas celulares de interés, que incluyen, pero sin limitación, CAKI-1, MNK-45, GTL-16, HCC2998, K562, H441, K812, MEG01, SUP15 y HCT116.

5 Determinaciones del aclaramiento *in vitro* con microsomas hepáticos:

Se realizan incubaciones de los microsomas a 37 °C en un volumen total de 1,5 ml usando un sistema de robótica Janus® modificado (Perkin-Elmer). Las mezclas de incubación contienen 0,5 mg/ml de proteína microsomal, sustrato ~1 µM, tampón fosfato de potasio 0,05 M (pH 7,4), EDTA 1 mM, glucosa-6-fosfato 5 mM y 1,5 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de *Leuconostoc mesenteroides*. Aunque la reacción se inicia mediante la adición de NADP<sup>+</sup> (concentración final 1 mM), se mantiene la actividad FMO. La concentración final de acetonitrilo (ACN) es ≤ 1 %.

Se retiran alícuotas de 125 µl de la mezcla de incubación después de 2, 5, 10, 20, 30 y 60 min o después de 2, 10, 20, 30, 50, 70 y 90 min, dependiendo de la estabilidad metabólica del compuesto, y se dispensan en una placa de 96 pocillos que contiene 250 µl de ACN para detener la reacción. Después de la centrifugación, se analizan los sobrenadantes por EM/EM (normalmente, API 2000 o API 3000).

Se realiza el cálculo de los valores de aclaramiento *in vitro* (CL) a partir de los datos de semivida (*t*<sub>1/2</sub>) en microsomas de hígado, lo que refleja el agotamiento del sustrato, usando la siguiente ecuación [J. B. Houston, *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47 (9), 1469-79; R. S. Obach *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 283 (1), 46-58]:

$$CL'_{\text{intrínseco}} [\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{kg})] = (0,693 / t_{1/2} \text{ in vitro} [\text{min}]) \cdot (\text{peso del hígado} [\text{g de hígado/kg masa corporal}]) \cdot (\text{proteína microsomal} [\text{mg}] / \text{peso del hígado} [\text{g}]) / (\text{proteína microsomal} [\text{mg}] / \text{volumen de incubación} [\text{ml}]).$$

El valor de CL<sub>sangre</sub> se calcula usando el modelo bien agitado no restringido [K. S. Pang, M. Rowland, *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1977, 5 (6), 625-53]:

$$CL_{\text{sangre bien agitado}} [\text{l}/(\text{h}\cdot\text{kg})] = (Q_H [\text{l}/(\text{h}\cdot\text{kg})] \cdot CL'_{\text{intrínseco}} [\text{l}/(\text{h}\cdot\text{kg})]) / (Q_H [\text{l}/(\text{h}\cdot\text{kg})] + CL'_{\text{intrínseco}} [\text{l}/(\text{h}\cdot\text{kg})]).$$

Los pesos del hígado y los flujos de sangre hepática específicos (Q<sub>H</sub>) son 32 g/kg de masa corporal y 4,2 l/(h•kg), respectivamente, para las ratas, y 21 g/kg de masa corporal y 1,32 l/(h•kg), respectivamente, para seres humanos. Para ambas especies, se supone un contenido específico de proteína microsomal en el hígado de 40 mg/g. Los factores específicos de las especies para la predicción de los valores de aclaramiento *in vivo* de otras especies se muestran a continuación:

| <i>macho / hembra</i>                | Ratón <i>m</i> | Ratón <i>h</i> | Rata <i>m/h</i> | Perro <i>m/h</i> | cano <i>h</i> | Ser humano <i>m/h</i> |
|--------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|---------------|-----------------------|
| Proteína microsomal [mg]/g de hígado | 40             | 40             | 40              | 40               | 40            | 40                    |
| [g] de hígado/kg de peso corporal    | 50             | 43             | 32              | 39               | 30            | 21                    |
| Flujo de sangre hepática [l/(h•kg)]  | 5,4            | 5,4            | 4,2             | 2,1              | 2,5           | 1,3                   |

Los valores de F<sub>max</sub> (biodisponibilidad máxima posible) se calculan usando la siguiente fórmula:

$$F_{\text{max bien agitada}} [\%] = [1 - (CL_{\text{sangre bien agitado}} [\text{l}/(\text{h}\cdot\text{kg})] / Q_H [\text{l}/(\text{h}\cdot\text{kg})]) \cdot 100$$

Determinaciones del aclaramiento *in vitro* con hepatocitos

Se realizan incubaciones con hepatocitos a 37 °C en un volumen total de 1,5 ml usando un sistema de robótica Janus® modificado (Perkin-Elmer). Las mezclas de incubación contienen 1 millón de células viables/ml, sustrato ~1 µM y tampón fosfato de potasio 0,05 M (pH 7,4). La concentración final de acetonitrilo (ACN) es ≤ 1 %.

Se retiran alícuotas de 125 µl de la mezcla de incubación después de 2, 10, 20, 30, 50, 70 y 90 min y, normalmente, se dispensan en una placa de 96 pocillos (0,45 µm de PTFE hidrófilo de baja unión; Millipore, MultiScreen Solvinert), que contiene 250 µl de ACN para detener la reacción. Tras la centrifugación, se analizan los filtrados por EM/EM (normalmente, API 2000 o API 3000).

Se realiza el cálculo de los valores de aclaramiento *in vitro* (CL) a partir de los datos de semivida (*t*<sub>1/2</sub>) en hepatocitos, lo que refleja el agotamiento del sustrato, usando la siguiente ecuación [J. B. Houston, *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47 (9), 1469-79; R. S. Obach *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 283 (1), 46-58]:

$$CL'_{\text{intrínseco}} [\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{kg})] = (0,693 / t_{1/2} \text{ in vitro} [\text{min}]) \cdot (\text{peso del hígado} [\text{g de hígado/kg masa corporal}]) \cdot (\text{número de células} [1,1 \cdot 10^8] / \text{peso del hígado} [\text{g}]) / (\text{número de células} [1 \cdot 10^6] / \text{volumen de incubación} [\text{ml}]).$$

El valor de  $CL_{\text{sangre}}$  se calcula usando el modelo bien agitado no restringido [K. S. Pang, M. Rowland, J. Pharmacokin. Biopharm. 1977, 5 (6), 625-53]:

$$CL_{\text{sangre}} \text{ bien agitado [l/(h}\cdot\text{kg)]} = (Q_H \text{ [l/(h}\cdot\text{kg)]} \cdot CL'_{\text{intrínseco [l/(h}\cdot\text{kg)]}}) / (Q_H \text{ [l/(h}\cdot\text{kg)]} + CL'_{\text{intrínseco [l/(h}\cdot\text{kg)]}}).$$

- 5 Los pesos del hígado y los flujos de sangre hepática específicos ( $Q_H$ ) son 32 g/kg de masa corporal y 4,2 l/(h·kg), respectivamente, para las ratas, 40 g/kg de masa corporal y 2,1 l/(h·kg) para perros y 21 g/kg de masa corporal y 1,32 l/(h·kg) para seres humanos. Se supone que el número de células hepáticas es de 110 millones de células/g de hígado para todas las especies usadas. Los factores específicos de las especies para la predicción de los valores de aclaramiento *in vivo* de otras especies se muestran a continuación:

| <i>macho / hembra</i>                    | Ratón <i>m</i> | Ratón <i>h</i> | Rata <i>m/h</i> | Perro <i>m/h</i> | cino <i>h</i> | Ser humano <i>m/h</i> |
|--|----------------|----------------|-----------------|------------------|---------------|-----------------------|
| Número de células [ $10^6$ ]/g de hígado | 110            | 110            | 110             | 110              | 110           | 110                   |
| [g] de hígado/kg de peso corporal        | 50             | 43             | 32              | 39               | 30            | 21                    |
| Flujo de sangre hepática [l/(h·kg)]      | 5,4            | 5,4            | 4,2             | 2,1              | 2,5           | 1,3                   |

Los valores de  $F_{\text{max}}$  (biodisponibilidad máxima posible) se calculan usando la siguiente fórmula:

$$10 \quad F_{\text{max}} \text{ bien agitada [\%]} = [1 - (CL_{\text{sangre}} \text{ bien agitado [l/(h}\cdot\text{kg)]}) / Q_H \text{ [l/(h}\cdot\text{kg)]}] \cdot 100$$

Aunque la invención se ha divulgado con referencia a realizaciones específicas, es evidente que otros expertos en la materia pueden crear otras realizaciones y variaciones de la invención sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. La interpretación de las reivindicaciones pretende incluir la totalidad de dichas realizaciones y variaciones equivalentes.

### 15 C. Ejemplos relacionados con las composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

#### Solución estéril intravenosa:

- 20 Se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención usando agua inyectable estéril, y ajustando el pH si fuera necesario. La solución se diluye para la administración a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra en forma de infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos.

#### Polvo liofilizado para administración intravenosa:

- 25 Se puede preparar un preparado estéril con (i) 100-1.000 mg del compuesto deseado de la presente invención en forma de polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato sódico y (iii) 300-3.000 mg de Dextran 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 a 0,4 mg/ml, y se administra bien en forma de bolo intravenoso o mediante infusión intravenosa durante 15-60 minutos.

#### Suspensión intramuscular:

- 30 Se puede preparar la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular: 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención; 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica; 4 mg/ml de TWEEN 80; 9 mg/ml de cloruro sódico; 9 mg/ml de alcohol bencílico.

#### Cápsulas de cubierta dura:

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias mediante el relleno de cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencionales, cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

#### 35 Cápsulas de gelatina blanda:

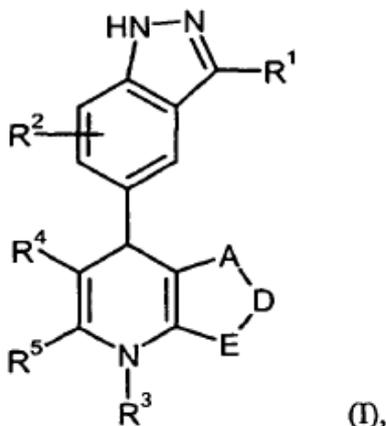
- 40 Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contengan 100 mg de principio activo. Se lavan y secan las cápsulas. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal hidromiscible.

Comprimidos:

5 Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales para que la dosis unitaria sea 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 92,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la apetibilidad, mejorar el aspecto y la estabilidad, o retardar la absorción

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

5 A es -C(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-,  
D es -CR<sup>6A</sup>R<sup>6B</sup>-, -O- o -NR<sup>7</sup>-, en los que

R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo o hasta tres átomos de flúor,

E es -CR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>- o \*-CR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>-CR<sup>8C</sup>R<sup>8D</sup>\*\*, en los que

10 \*indica el enlace con el anillo dihidropiridina,  
\*\* indica el enlace con el grupo D,

15 y  
R<sup>8A</sup>, R<sup>8B</sup>, R<sup>8C</sup> y R<sup>8D</sup> son independientemente hidrógeno, flúor o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hasta tres átomos de flúor, o  
R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo,

20 R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y benzo-1,4-dioxanilo, en donde  
(i) dichos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,  
25 en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) están a su vez opcionalmente sustituidos con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

30 y  
(ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros,  
en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
35 o

R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula -NR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup> o -OR<sup>10</sup>, en las que

40 R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde  
(i) dichos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con

uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

(i) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

o en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o

R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de entre N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>10</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde

(i) dichos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

(ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclopropilo,

R<sup>4</sup> es ciano o aminocarbonilo,

R<sup>5</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

(i) dichos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

(ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) están a su vez opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

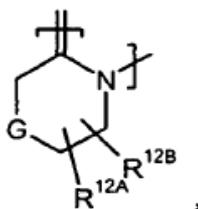
y en donde

dichos grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

R<sup>5</sup> es alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aminocarbonilo, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo;

o

R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo condensado de fórmula:



en la que

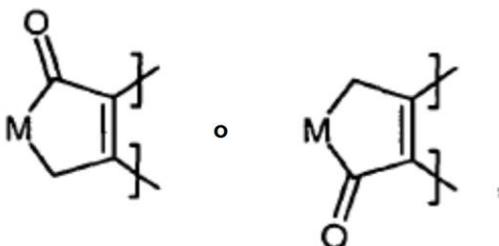
G es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ ,  $-\text{O}-$  o  $-\text{NR}^{11}-$ , en donde

$\text{R}^{11}$  es hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),

y  $\text{R}^{12\text{A}}$  y  $\text{R}^{12\text{B}}$  son independientemente hidrógeno o flúor,

o

$\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  están unidos y, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo condensado de lactona o lactama de fórmula:



en las que M es  $-\text{O}-$  o  $-\text{NR}^{13}-$ , en el que

$\text{R}^{13}$  es hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),

o una sal, un hidrato y/o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

A es  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,

D es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$  o  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,

E es  $-\text{CR}^{8\text{A}}\text{R}^{8\text{B}}-$  o  $^*\text{-CR}^{8\text{A}}\text{R}^{8\text{B}}-\text{CH}_2^{**}$ , en los que

\*indica el enlace con el anillo dihidropiridina,

\*\* indica el enlace con el grupo D,

y

$\text{R}^{8\text{A}}$  y  $\text{R}^{8\text{B}}$  son independientemente hidrógeno o metilo,

o

$\text{R}^{8\text{A}}$  y  $\text{R}^{8\text{B}}$  están unidos y, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo,

$\text{R}^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

(i) dichos cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), amino, monoalquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), dialquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), monoalquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) y dialquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) están a su vez opcionalmente sustituidos con hidroxilo, metoxi o etoxi,

y

(ii) dicho alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), amino, monoalquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), dialquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde dichos sustituyentes cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente

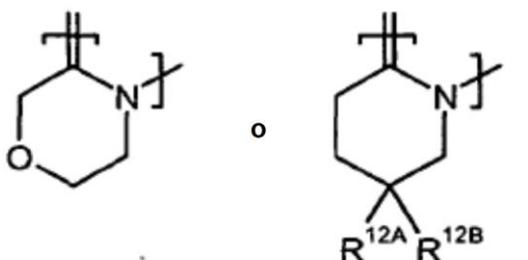
del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

<sup>o</sup>  
R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula -NR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup> o -OR<sup>10</sup>, en las que

- 5 R<sup>9A</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
R<sup>9B</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde
- 10 (i) dichos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
y
- 15 (ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
o en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
o
- 20 R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de entre N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
R<sup>10</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde
- 25 (i) dicho cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
y
- 30 (ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
en donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 35 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor,  
R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
R<sup>4</sup> es ciano,  
R<sup>5</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde
- 40 (i) dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo y metilo,  
(ii) dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y  
(iii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) están a su vez opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,  
y en donde  
dichos grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo

que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

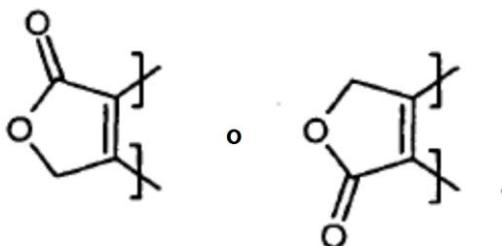
5  $R^3$  y  $R^5$  están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo condensado de fórmula:



en las que

$R^{12A}$  y  $R^{12B}$  son independientemente hidrógeno o flúor;

10  $R^4$  y  $R^5$  están unidos y, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo condensado de lactona de fórmula:



o una sal, un hidrato y/o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

15 A es -C(=O)-,

D es -O-,

E es -CH<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>3</sub>)- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

20 (i) dicho fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

25 en donde los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) están a su vez opcionalmente sustituidos con metoxi o etoxi,

y

30 (ii) dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde dicho sustituyente heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

$R^1$  es un grupo de fórmula -NR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup> o -OR<sup>10</sup>, en las que

35  $R^{9A}$  es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

$R^{9B}$  es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

40 en donde dicho sustituyente heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está a su vez opcionalmente sustituido

con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

$R^{9A}$  y  $R^{9B}$  están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de entre N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

$R^{10}$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_3$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_3$ ), dialquilamino ( $C_1-C_3$ ) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde dicho sustituyente heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está a su vez opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

$R^2$  es hidrógeno o flúor,

$R^3$  es hidrógeno o metilo,

$R^4$  es ciano,

y

$R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo e isoxazolilo, en donde

(i) dichos fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

y

(ii) dicho alquilo ( $C_1-C_4$ ) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi ( $C_1-C_3$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_3$ ), dialquilamino ( $C_1-C_3$ ), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 miembros,

en donde dichos sustituyentes fenilo y heteroarilo de 5 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo y amino,

y en donde

los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi ( $C_1-C_3$ ), monoalquilamino ( $C_1-C_3$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_3$ ) están a su vez opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor o con un residuo seleccionado del grupo que consiste en metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino;

y en donde

dicho sustituyente heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, así como dichos grupos azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino están, a su vez, opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo y oxo,

o una sal, un hidrato y/o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que

A es  $-C(=O)-$ ,

D es  $-O-$ ,

E es  $-CH_2-$ ,

$R^1$  es hidrógeno, metil o etilo,

$R^2$  es hidrógeno o flúor,

$R^3$  es hidrógeno o metilo,

$R^4$  es ciano,

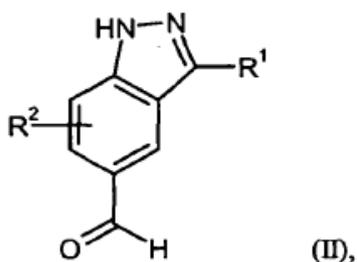
y  $R^5$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituido con metoxi, etoxi o hasta tres átomos de flúor,

o

es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

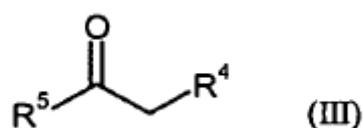
o una sal, un hidrato y/o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en las reivindicaciones 1 a 4, en la que  $R^3$  es hidrógeno, **caracterizado porque** un aldehído de indazolilo de fórmula (II):

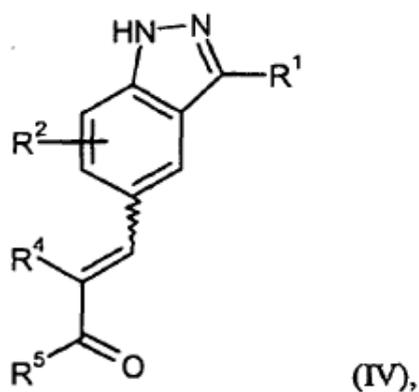


en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, se hace reaccionar bien

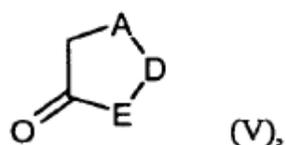
[A] con un compuesto de fórmula (III):



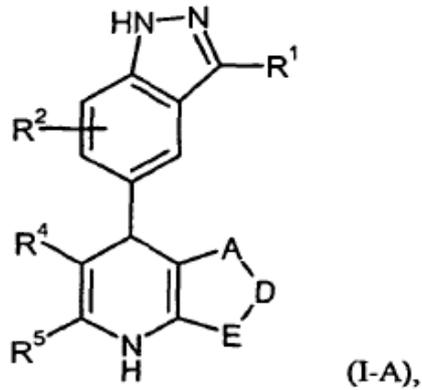
- 5 o un enolato de sodio del mismo, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente deshidratante, dando un compuesto de fórmula (IV):



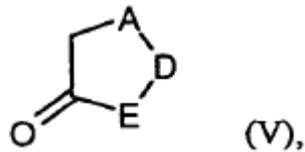
- 10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente, y luego se condensa este último con un compuesto de fórmula (V):



en la que A, D y E tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de una fuente de amoníaco tal como acetato de amonio, dando el compuesto de fórmula (I-A):

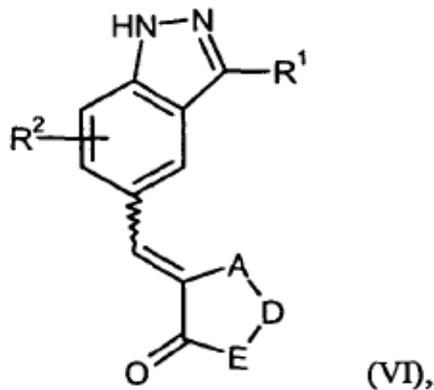


en la que A, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente,  
o  
[B] con un compuesto de fórmula (V):

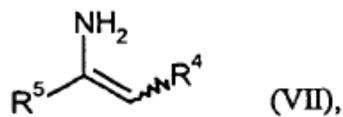


5

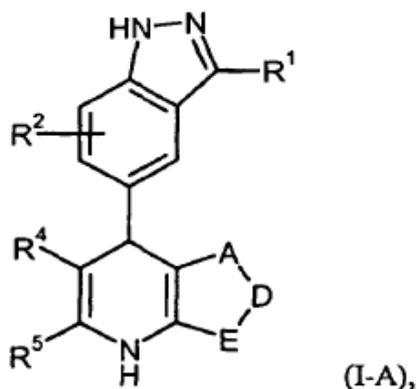
en la que A, D y E tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,  
opcionalmente, en presencia de una base y/o un agente deshidratante, produciendo un compuesto de fórmula  
(VI):



10 en la que A, D, E, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados descritos anteriormente, y luego se condensa este último con  
un compuesto de fórmula (VII):



en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de un ácido,  
dando el compuesto de fórmula (I-A):



en la que A, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados descritos anteriormente, opcionalmente seguido, cuando sea apropiado, de (i) la separación de los compuestos (I-A) en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, preferentemente mediante procedimientos cromatográficos y/o (ii) la conversión de los compuestos (I-A) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales mediante el tratamiento con los correspondientes disolventes y/o ácidos o bases.

- 5
6. Compuesto según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento o la prevención de enfermedades.
- 10
7. Uso de un compuesto según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular.
8. El uso de la reivindicación 7, en el que el trastorno proliferativo celular es cáncer.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, un hidrato y/o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el agente terapéutico adicional es un agente antitumoral.
- 20
12. La composición farmacéutica según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular.